

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Ксизал[®]

Регистрационный номер: ЛСР-001308/08

Торговое наименование: Ксизал[®]

Международное непатентованное наименование: левоцетиризин

Лекарственная форма: капли для приема внутрь

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество: левоцетиризина дигидрохлорид – 5 мг;

вспомогательные вещества: натрия ацетат 5,70 мг, уксусная кислота 0,53 мг, пропиленгликоль 350,00 мг, глицерол 85 % 294,10 мг, метилпарагидроксибензоат 0,3375 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,0375 мг, натрия сахаринат 10,00 мг, вода очищенная до 1,00 мл.

Описание

Практически бесцветный слабо опалесцирующий раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоаллергическое средство – H₁-гистаминовых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R06AE09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Левоцетиризин – активное вещество препарата Ксизал[®] – это R-энантиомер цетиризина, мощный и селективный антагонист гистамина, блокирующий H₁-гистаминовые рецепторы.

Левоцетиризин оказывает влияние на гистаминозависимую стадию аллергических реакций, а также уменьшает миграцию эозинофилов, уменьшает проницаемость сосудов, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления.

Левосетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противоэкссудативным, противозудным действием, практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах практически не оказывает седативного эффекта.

Фармакокинетика. Фармакокинетические параметры левосетиризина изменяются линейно и практически не отличаются от фармакокинетики цетиризина.

Всасывание

После приема внутрь препарат быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на полноту абсорбции, хотя скорость ее уменьшается. У взрослых после однократного приема препарата в терапевтической дозе (5 мг) максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 0,9 ч и составляет 270 нг/мл, после повторного приема в дозе 5 мг – 308 нг/мл. Равновесная концентрация достигается через 2 суток.

Распределение

Левосетиризин на 90 % связывается с белками плазмы крови. Объем распределения (V_d) составляет 0,4 л/кг. Биодоступность достигает 100 %.

Метаболизм

В небольших количествах (< 14 %) метаболизируется в организме путем N- и O-деалкилирования (в отличие от других антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, которые метаболизируются в печени с помощью системы цитохромов) с образованием фармакологически неактивного метаболита. Из-за незначительного метаболизма и отсутствия метаболического потенциала взаимодействие левосетиризина с другими лекарственными препаратами представляется маловероятным.

Выведение

У взрослых период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет $7,9 \pm 1,9$ ч; у маленьких детей $T_{1/2}$ укорочен. У взрослых общий клиренс составляет 0,63 мл/мин/кг. Около 85,4 % принятой дозы препарата выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; около 12,9 % – через кишечник.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 40 мл/мин) клиренс препарата уменьшается, а $T_{1/2}$ удлиняется (так, у больных, находящихся на гемодиализе, общий клиренс снижается на 80 %), что требует соответствующего изменения режима дозирования. Менее 10 % левоцетиризина удаляется в ходе стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика левоцетиризина у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. У пациентов с хроническими заболеваниями печени (гепатоцеллюлярный, холестатический и билиарный цирроз), получавших рацемическое соединение цетиризина в дозе 10 или 20 мг однократно, наблюдалось увеличение периода полувыведения на 50% и снижение клиренса препарата на 40%, по сравнению со здоровыми людьми.

Дети

Данные по исследованию фармакокинетики препарата у 14 детей в возрасте от 6 до 11 лет с массой тела от 20 до 40 кг при пероральном приеме однократно 5 мг левоцетиризина показали, что показатели C_{max} и площадь под кривой (AUC) примерно в два раза превышают аналогичные показатели у взрослых здоровых людей при перекрестном контроле. Средний показатель C_{max} составил 450 нг/мл, максимальная концентрация достигалась в среднем через 1,2 часа, общий клиренс с учетом массы тела был на 30% выше, а период полувыведения на 24% короче у детей, чем соответствующие показатели у взрослых. Специальные фармакокинетические исследования у детей младше 6 лет не проводились. Ретроспективный фармакокинетический анализ проведен у 323 пациентов (181 ребенок в возрасте от 1 до 5 лет, 18 детей в возрасте от 6 до 11 лет и 124 взрослых в возрасте от 18 до 55 лет), получавших одну или несколько доз левоцетиризина от 1,25 мг до 30 мг. Данные, полученные в ходе анализа, показали, что прием препарата в дозе 1,25 мг у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет приводит к концентрации в плазме, соответствующей таковой у взрослых при приеме 5 мг препарата один раз в сутки.

Пожилые пациенты

Данные по фармакокинетике у пожилых пациентов ограничены. При повторном приеме 30 мг левоцетиризина один раз в сутки в течение 6 дней у 9 пожилых пациентов (возраст от 65 до 74 лет) общий клиренс был приблизительно на 33% ниже, чем таковой у взрослых более молодого возраста. Было показано, что распределение рацемата цетиризина больше зависит от функции почек, чем от возраста. Это утверждение также может быть применимо и к левоцетиризину, так как оба препарата и левоцетиризин, и цетиризин выводятся преимущественно с мочой. Поэтому, у пожилых пациентов доза левоцетиризина должна быть скорректирована зависимости от функции почек.

Показания к применению

Лечение симптомов круглогодичного (персистирующего) и сезонного (интермиттирующего) аллергических ринитов и аллергического конъюнктивита, таких как зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы.

Поллиноз (сенная лихорадка).

Крапивница.

Другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левоцетиризину, цетиризину, гидроксизину, любому производному пиперазина или к любому другому вспомогательному веществу препарата.

Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина < 10 мл/мин).

Детский возраст до 2 лет (ввиду ограниченности данных по эффективности и безопасности препарата).

С осторожностью

При хронической почечной недостаточности (необходима коррекция режима дозирования).

У лиц пожилого возраста (при возрастном снижении клубочковой фильтрации).

У пациентов с повреждением спинного мозга, гиперплазией предстательной железы, а также при наличии других предрасполагающих факторов к задержке мочи, поскольку левоцетиризин может увеличивать риск задержки мочи.

Осторожность следует соблюдать у пациентов с эпилепсией и повышенной судорожной готовностью, поскольку левоцетиризин может вызвать обострение приступов.

При одновременном употреблении с алкоголем (*см. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*).

Беременность и период грудного вскармливания.

Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению левоцетиризина во время беременности практически отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременностей). Однако, применение цетиризина, рацемата левоцетиризина, при беременности (более 1000 исходов беременностей) не сопровождалось пороками развития и внутриутробным и неонатальным токсическим воздействием. В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного неблагоприятного влияния на течение беременности, эмбриональное и фетальное развитие, роды и постнатальное развитие.

При беременности назначение левоцетиризина может быть рассмотрено в случае необходимости.

Период грудного вскармливания

Цетиризин, рацемат левоцетиризина, экскретируется с грудным молоком. Поэтому также вероятно и выделение левоцетиризина с грудным молоком. У детей, находящихся на грудном вскармливании, возможно появление побочных реакций на левоцетиризин. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении левоцетиризина женщинам в период грудного вскармливания.

Фертильность

Клинические данные по левоцетирину отсутствуют.

В период беременности, грудного вскармливания или при планировании беременности рекомендуется проконсультироваться со специалистом до начала приема лекарственного препарата.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь во время приема пищи или натошак. Для приема препарата следует использовать чайную ложку. При необходимости дозу препарата можно разбавить в небольшом количестве воды непосредственно перед употреблением.

Взрослые и дети старше 6 лет: суточная доза составляет 5 мг (20 капель) однократно.

Дети от 2 до 6 лет: по 1,25 мг (5 капель) 2 раза в день; суточная доза – 2,5 мг (10 капель).

Поскольку левоцетиризин выводится из организма почками, при применении препарата *пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста* дозу следует корректировать в зависимости от величины клиренса креатинина (КК).

Клиренс креатинина (КК) для мужчин можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина, по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{КК}_{\text{сыворот}} (\text{мг/дл})}$$

КК для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0,85.

Почечная недостаточность	КК (мл/мин)	Режим дозирования
Норма	≥80	5 мг/сут
Легкая	50-79	5 мг/сут
Средняя	30-49	5 мг/сут × 1 раз в 2 дня
Тяжелая	< 30	5 мг/сут × 1 раз в 3 дня
Терминальная стадия – пациенты, находящиеся на диализе	< 10	Прием препарата противопоказан

Пациентам *с почечной и печеночной недостаточностью* дозирование осуществляется по таблице, приведенной выше.

Пациентам *с нарушением только функции печени* коррекции режима дозирования не требуется.

Продолжительность приема препарата:

При лечении сезонного (интермиттирующего) аллергического ринита (наличие симптомов менее 4 дней в неделю или их общая продолжительность менее 4-х недель) длительность лечения зависит от характера заболевания; лечение может быть прекращено при исчезновении симптомов и возобновлено при появлении симптомов.

При лечении круглогодичного (персистирующего) аллергического ринита (наличие симптомов более 4-х дней в неделю или их общая продолжительность более 4-х недель) лечение может продолжаться в течение всего периода воздействия аллергенов.

Имеется клинический опыт непрерывного применения у взрослых пациентов длительно-стью до 6 месяцев.

Побочное действие

Метилпарагидроксibenзоат и пропилпарагидроксibenзоат, входящие в состав капель для приема внутрь, могут являться причиной аллергических реакций (возможно замедленного типа).

Данные по безопасности, полученные при изучении цетиризина

Наблюдались следующие нежелательные реакции:

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$),

Встречались легкие и временные нежелательные явления такие как утомляемость, нарушение концентрации, сонливость, головная боль, головокружение, возбуждение, сухость во рту и желудочно-кишечные расстройства (запор). В некоторых случаях наблюдались реакции гиперчувствительности и ангионевротический отек.

Также сообщалось об отдельных случаях судорог, реакции светочувствительности, поражении печени, анафилактического шока, нарушения кровообращения, глухоты, плохого самочувствия, зуда, васкулита, зрительных нарушений и кошмарных сновидениях.

Данные клинических исследований

Клинические исследования показали, что у 14.7% пациентов, принимавших левоцетиризин в дозе 5 мг наблюдались нежелательные реакции в сравнении с 11.3 % у пациентов группы плацебо. 95 % данных нежелательных реакций были легкими или умеренно выраженными.

В клинических исследованиях частота прекращения терапии вследствие развития побочных реакций составила 0,7% (4/538) у пациентов, рандомизированных для получения левоцетиризина в дозе 5 мг и 0.8% (3/382) для пациентов, рандомизированных в группу плацебо.

Следующие нежелательные реакции были выявлены у пациентов (n=538) участвовавших в клиническом исследовании и применявших левоцетиризин в рекомендованных дозах (5 мг один раз в сутки):

С частотой 1-10 %

<i>Нежелательные реакции</i>	<i>Левосетиризин 5 мг (n=538)</i>	<i>Плацебо (n=382)</i>
<i>Сонливость</i>	<i>5,6%</i>	<i>1,3%</i>
<i>Сухость во рту</i>	<i>2,6%</i>	<i>1,3%</i>
<i>Головная боль</i>	<i>2,4%</i>	<i>2,9%</i>
<i>Утомляемость</i>	<i>1,5%</i>	<i>0,5%</i>
<i>Астения</i>	<i>1,1%</i>	<i>1,3%</i>

Хотя частота случаев сонливости в группе левосетиризина была выше, чем таковая в группе плацебо, в большинстве случаев это нежелательное явление было легкой или умеренной степени тяжести.

Нечасто (0,1-1%): Боли в животе.

Пострегистрационные исследования

В период пострегистрационного применения препарата наблюдались следующие побочные эффекты:

Со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию

Со стороны обмена веществ и питания

Повышение аппетита

Нарушения психики

Тревога, агрессия, возбуждение, галлюцинации, депрессия, бессонница, суицидальные идеи, кошмарные сновидения

Со стороны нервной системы

Судороги, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, парестезия, головокружение, вертиго, обморок, тремор, дисгевзия

Со стороны органа зрения

Воспалительные проявления, нарушение зрения, нечеткость зрительного восприятия, произвольные движения глазных яблок (нистагм).

Со стороны сердца:

Стенокардия, тахикардия, ощущение сердцебиения

Со стороны сосудов:

Тромбоз яремной вены

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Усиление симптомов ринита, одышка

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Ангioneвротический отек, экзантема, гипотрихоз, зуд, сыпь, трещины крапивница, фотосенсибилизация/токсичность, стойкая лекарственная эритема

Общие расстройства:

Неэффективность продукта и его взаимодействия, сухость слизистых оболочек

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Тошнота, рвота

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Гепатит

Со стороны скелетно-мышечной, костной системы и соединительной ткани:

Боль в мышцах, артралгия

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Дизурия, задержка мочи

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Отек

Лабораторные и инструментальные данные:

Увеличение массы тела, изменение функциональных проб печени, перекрестная реактивность

Описание отдельных нежелательных реакций

У малого количества пациентов наблюдался зуд после прекращения применения левоцетиризина

Если у Вас отмечаются побочные эффекты, указанные в инструкции или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы: сонливость (у взрослых), вначале могут появиться возбуждение и беспокойство, затем сменяющиеся сонливостью (у детей).

Лечение: необходимо промыть желудок или принять активированный уголь, если после приема препарата прошло мало времени. Рекомендуется проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Специфического антидота нет. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Изучение взаимодействия левоцетиризина с другими лекарственными препаратами не проводилось. При изучении лекарственного взаимодействия рацемата цетиризина с антипирином, азитромицином, циметидином, диазепамом эритромицином, глипизидом, кетоконазолом и псевдоэфедрином клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено.

При одновременном назначении с теофиллином (400 мг/сут) общий клиренс цетиризина снижается на 16 % (кинетика теофиллина не меняется).

В исследовании с использованием многократных доз при одновременном приеме ритановира (600 мг 2 раза в день) и цетиризина (10 мг в день) показано, что экспозиция цетиризина увеличивалась на 40 %, а экспозиция ритановира слегка изменялась (-11 %).

В ряде случаев при одновременном применении левоцетиризина с алкоголем или лекарственными препаратами, оказывающими подавляющее влияние на центральную нервную систему (ЦНС), возможно усиление их влияния на ЦНС, хотя не доказано, что рацемат цетиризина потенцирует эффект алкоголя.

Особые указания

Интервалы между дозами должны быть подобраны индивидуально в зависимости от почечной функции.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном употреблении с алкоголем.

При наличии у пациентов предрасполагающих факторов к задержке мочи (например, повреждение спинного мозга, гиперплазия предстательной железы) следует соблюдать осторожность, поскольку левоцетиризин может увеличивать риск задержки мочи.

Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, входящие в состав капель для приема внутрь, могут являться причиной аллергических реакций (возможно замедленного типа).

Осторожность следует соблюдать у пациентов с эпилепсией и повышенной судорожной готовностью, поскольку левоцетиризин может вызвать обострение приступов.

Реакция на кожные аллергические пробы подавляется антигистаминными препаратами, и перед проведением тестирования необходимо воздержаться от приема препарата в течение 3 дней.

Возможно появление зуда после прекращения приема левоцетиризина, даже если подобных симптомов не было в начале лечения. Симптомы могут пройти самостоятельно. В некоторых случаях симптомы могут быть сильно выраженными, и это может потребовать возобновления лечения. После возобновления лечения эти симптомы должны пройти.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Левоцетиризин может привести к повышенной сонливости, следовательно, препарат Ксизал® может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или работать с техникой. В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капли для приема внутрь 5 мг/мл.

По 10,0 мл раствора во флаконы темного стекла (тип III, Евр. Ф.) номинальной вместимостью 15 мл, снабженные капельницей из полиэтилена низкой плотности, с навинчивающейся крышкой из белого полипропилена с «защитой от детей».

По 20,0 мл раствора во флаконы темного стекла (тип III, Евр. Ф.) номинальной вместимостью 20 мл, снабженные капельницей из полиэтилена низкой плотности, с навинчивающейся крышкой из белого полипропилена с «защитой от детей».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года в оригинальной упаковке; после первого вскрытия флакона – 3 месяца.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец РУ

ЮСБ Фаршим С.А.

Промышленная зона Планши, Шмен де Круа Бланш 10, СН-1630 Булле, Швейцария

Производитель

Эйсика Фармасьютикалз С.р.л.

Виа Пралья 15, 10044 Пьянецца (Турин), Италия

Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу:

Москва, 105082, Переведеновский пер., д.13, стр.21.

Тел.: (495) 644 33 22; Факс: (495) 644 33 29

Менеджер по регистрации



Тюрин Н.Е.