

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Алерон

(Aleron)

Склад:

діюча речовина: левоцетиризин;

1 таблетка містить левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: Opadry White 1185 F 18378 (полівініл алкогольгідролізований, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 3350, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки білого кольору, двоопуклі, вкриті оболонкою, гладкі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левоцетиризин — (R) енантіомер цетиризину, потужний і селективний антагоніст периферичних H_1 -рецепторів.

Дослідження зв'язування показали, що левоцетиризин має високу спорідненість з H_1 -рецепторами людини ($K_i = 3,2$ нмоль/л). Левоцетиризин має в 2 рази більшу спорідненість, ніж цетиризин ($K_i = 6,3$ нмоль/л). Левоцетиризин дисоціює від H_1 -рецепторів з періодом напіввиведення 115 ± 38 хв. Після одноразового введення левоцетиризин демонструє зайнятість рецепторів 90 % через 4 години та 57 % через 24 години. Фармакодинамічні дослідження за участю здорових добровольців показали, що

при половині дози левоцетиризин має порівнянну з цетиризином активність як у шкірі, так і в носовій порожнині.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика левоцетиризину лінійна, не залежить від дози та часу, з низькою міжіндивідуальною варіабельністю. Фармакокінетичний профіль є однаковим при застосуванні у вигляді окремого енантіомеру або у вигляді цетиризину. Під час процесу абсорбції та елімінації не відбувається хіральної інверсії.

Абсорбція

Левоецетиризин швидко та екстенсивно всмоктується після перорального прийому. У дорослих максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 0,9 години після прийому. Рівноважний стан досягається через два дні. Пікові концентрації зазвичай становлять відповідно 270 нг/мл і 308 нг/мл після одноразового та повторного прийому 5 мг один раз на день. Ступінь абсорбції не залежить від дози і не змінюється під час прийому їжі, але пікова концентрація знижується та затримується.

Розподіл

Немає даних щодо розподілу в тканинах у людей, а також стосовно проходження левоцетиризину через гематоенцефалічний бар'єр. У щурів і собак найвищі рівні в тканинах виявлені в печінці та нирках, а найнижчі – у відділах ЦНС.

У людини левоцетиризин на 90 % зв'язується з білками плазми. Розподіл левоцетиризину є обмеженим, оскільки об'єм розподілу становить 0,4 л/кг.

Біотрансформація

Ступінь метаболізму левоцетиризину у людини становить менше 14 % дози, тому очікується, що відмінності, спричинені генетичним поліморфізмом або супутнім прийомом інгібіторів ферментів, будуть незначними. Метаболічні шляхи включають ароматичне окислення, N- та O-деалкілювання та кон'югацію з таурином. Шляхи деалкілювання в основному опосередковуються CYP 3A4, тоді як ароматичне окислення включає численні та/або неідентифіковані ізоформи CYP. Левоецетиризин не впливав на активність ізоферментів CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4 у концентраціях, значно вищих за пікові концентрації, досягнуті після перорального прийому 5 мг.

Через низький рівень метаболізму та відсутність потенціалу інгібування метаболізму взаємодія левоцетиризину з іншими речовинами або навпаки є малоімовірною.

Елімінація

Період напіввиведення у дорослих становить $7,9 \pm 1,9$ години, у маленьких дітей період напіввиведення коротший. Середній уявний загальний кліренс у дорослих становить 0,63 мл/хв/кг. Основним шляхом виведення левоцетиризину та метаболітів (у середньому 85,4 % дози) є сеча. Виведення з фекаліями становить лише 12,9 % дози. Левоецетиризин виводиться як шляхом клубочкової фільтрації, так і шляхом активної каналцевої секреції.

Особливі популяції

Порушення функції нирок

Уявний кліренс левоцетиризину в організмі корелює з кліренсом креатиніну. Тому рекомендується коригувати інтервали між дозами левоцетиризину у пацієнтів із помірною та тяжкою нирковою недостатністю. У пацієнтів із ануричною кінцевою стадією ниркової недостатності загальний кліренс зменшується приблизно на 80 % порівняно зі здоровими добровольцями. Кількість левоцетиризину, видаленого під час стандартної 4-годинного гемодіалізу, становила < 10 %.

Педіатрична популяція

Дані фармакокінетичного дослідження з пероральним застосуваннями разової дози 5 мг левоцетиризину у 14 дітей віком від 6 до 11 років з масою тіла від 20 до 40 кг показують, що значення $C_{\max}$ та AUC приблизно у 2 рази перевищують показники у здорових дорослих добровольців у перехресному дослідженні. Середня $C_{\max}$, нормалізована за масою тіла, становила 450 нг/мл, досягалася в середньому через 1,2 години, загальний кліренс був на 30 % більшим, а період напіввиведення на 24 % коротшим у цій педіатричній популяції, ніж у дорослих. Спеціальні фармакокінетичні дослідження у дітей віком до 6 років не проводилися. Ретроспективний популяційний фармакокінетичний аналіз був проведений за участю 323 добровольців (181 дитина віком від 1 до 5 років, 18 дітей віком від 6 до 11 років та 124 дорослих віком від 18 до 55 років), які отримували одноразові або багаторазові дози левоцетиризину в діапазоні від 1,25 мг до 30 мг. Дані, отримані в результаті цього аналізу, показали, що прийом 1,25 мг один раз на добу дітьми віком від 6 місяців до 5 років, як очікується, призведе до концентрацій у плазмі крові, подібних до концентрацій у дорослих, які отримують 5 мг один раз на добу.

Літній вік

Доступні обмежені фармакокінетичні дані щодо застосування препарату пацієнтам літнього віку. Після щоденного повторного перорального прийому 30 мг левоцетиризину протягом 6 днів у 9 осіб літнього віку (65–74 роки) загальний кліренс препарату був приблизно на 33 % нижчим, ніж у молодих людей. Було показано, що розподіл рацемічного цетиризину залежить від функції нирок, а не від віку. Цей висновок також стосується левоцетиризину, оскільки і левоцетиризин, і цетиризин виводяться переважно із сечею. Тому дозу левоцетиризину слід коригувати відповідно до функції нирок у пацієнтів літнього віку.

Стать

Фармакокінетичні результати для 77 пацієнтів (40 чоловіків, 37 жінок) були оцінені стосовно потенційного впливу статі. Період напіввиведення був дещо коротшим у жінок ($7,08 \pm 1,72$ год), ніж у чоловіків ($8,62 \pm 1,84$ год); однак скоригований на масу тіла пероральний кліренс у жінок ($0,67 \pm 0,16$ мл/хв/кг) виявився порівнянним з таким у чоловіків ($0,59 \pm 0,12$ мл/хв/кг). Для чоловіків та жінок з нормальною функцією нирок застосовуються однакові добові дози та інтервали між прийомами.

Раса

Вплив раси на застосування левоцетиризину не вивчався. Оскільки левоцетиризин виводиться переважно нирками, і немає суттєвих расових відмінностей у кліренсі креатиніну, не очікується, що фармакокінетичні характеристики левоцетиризину будуть відрізнятися у представників різних рас. Не виявлено жодних расових відмінностей у кінетиці рацемічного цетиризину.

Печінкова недостатність

Фармакокінетика левоцетиризину у пацієнтів з печінковою недостатністю не досліджувалася. У пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (гепатоцелюлярний, холестатичний та біліарний цироз), які отримували 10 або 20 мг рацемічної сполуки цетиризину у вигляді разової дози, період напіввиведення збільшувався на 50 %, а кліренс знижувався на 40 % порівняно зі здоровими особами.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок

Дія на шкірні реакції, спричинені гістаміном, не залежить від концентрації у плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, до інших похідних піперазину, а також до інших компонентів препарату.

Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) < 15 мл/хв (які потребують діалізу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження з левоцетиризином щодо взаємодії не проводили (включно з індукторами CYP3A4). Дослідження з рацематною сполукою цетиризину показали, що одночасне застосування з антипірином, псевдоефедрин, циметидином, кетоконазолом, еритроміцином, азитроміцином, гліпізидом або діазепамом не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій.

Невелике зниження кліренсу цетиризину (на 16 %) спостерігалось в дослідженні багаторазового застосування теофіліну (400 мг/добу), при сумісному застосуванні з цетиризином кінетика теофіліну не змінювалася.

При дослідженні багаторазового застосування ритонавіру (600 мг 2 рази на добу) та цетиризину (10 мг на добу) ступінь експозиції цетиризину збільшувався приблизно на 40 %, тоді як розподіл ритонавіру дещо змінювався (-11 %) до паралельного застосування цетиризину.

У чутливих пацієнтів одночасний прийом цетиризину або левоцетиризину з алкоголем або іншими депресантами ЦНС може спричинити додаткове зниження пильності та погіршення працездатності.

Прийом їжі не впливає на ступінь всмоктування препарату, але знижує швидкість його абсорбції.

Особливості застосування.

Під час застосування препарату рекомендується дотримуватися обережності при одночасному вживанні алкоголю. Слід дотримуватися обережності пацієнтам зі схильністю до затримки сечі (наприклад, ураження спинного мозку, гіперплазія передміхурової залози), оскільки левоцетиризин може підвищити ризик затримки сечі.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з епілепсією та пацієнтам з ризиком виникнення судом, оскільки левоцетиризин може спричинити їх посилення.

Реакція на алергічні шкірні проби пригнічується антигістамінними препаратами, тому перед їх проведенням потрібен період вимивання (3 дні).

При відміні левоцетиризину може виникнути свербіж, навіть якщо цього симптому не було до початку лікування. Симптоми можуть зникнути спонтанно. У деяких випадках симптоми можуть бути інтенсивними і потребувати відновлення лікування. Симптоми повинні зникнути після відновлення лікування.

Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування левоцетиризину вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 результатів вагітності). Однак для цетиризину, рацемату левоцетиризину, велика кількість даних (понад 1000 результатів вагітності) щодо вагітних жінок вказує на відсутність вад розвитку або фето/неонатальної токсичності. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток.

Застосування левоцетиризину можна розглянути під час вагітності у разі необхідності.

Годування груддю

Показано, що цетиризин, рацемат левоцетиризину, екскретується у людини. Тому екскреція левоцетиризину в людське молоко є ймовірною. Побічні реакції, пов'язані з левоцетиризином, можуть спостерігатися у немовлят, яких годують груддю. Тому слід з обережністю призначати левоцетиризин жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Стосовно левоцетиризину немає клінічних даних.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Порівняльні клінічні дослідження не виявили доказів того, що левоцетиризин у рекомендованих дозах погіршує розумову активність, реактивність або здатність керувати автомобілем.

Тим не менше, деякі пацієнти можуть відчувати сонливість, втому та астенію під час лікування левоцетиризином. Тому пацієнтам, які мають намір керувати автомобілем, займатися потенційно небезпечними видами діяльності або працювати з механізмами, слід враховувати свою реакцію на лікарський засіб.

Спосіб застосування та дози.

Приймати таблетку незалежно від прийому їжі. Таблетку необхідно ковтати цілою, запиваючи невеликою кількістю води. Рекомендовано приймати добову дозу за один прийом.

Препарат призначати дорослим та дітям віком від 12 років внутрішньо у добовій дозі 5 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) 1 раз на добу.

Пацієнтам літнього віку з помірною та тяжкою нирковою недостатністю рекомендується корекція дози (див. нижче).

Порушення функції нирок

Інтервали дозування повинні бути індивідуалізовані відповідно до функції нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації – рШКФ). Зверніться до наведеної нижче таблиці та відкоригуйте дозу відповідно до показань.

Корекція дози пацієнтам із порушеною функцією нирок:

Функція нирок	рШКФ, мл/хв	Доза і кількість прийомів
Нормальна функція нирок	≥ 90	1 таблетка 1 раз на добу
Порушення легкого ступеня	60 - < 90	1 таблетка 1 раз на добу
Порушення помірного ступеня	30 - < 60	1 таблетка 1 раз на 2 доби

Порушення тяжкого ступеня	15 - < 30 (не потребують діалізу)	1 таблетка 1 раз на 3 доби
Кінцева стадія захворювання нирок	< 15 (потребують діалізу)	Протипоказано

Дітям із порушеннями функції нирок дозу препарату необхідно скоригувати індивідуально з урахуванням ниркового кліренсу пацієнта та його маси тіла. Окремих даних щодо дітей з нирковою недостатністю немає.

Пацієнтам з виключно печінковою недостатністю корекція режиму дозування не потрібна. Пацієнтам із печінковою та нирковою недостатністю необхідно коригувати режим дозування відповідно до наведеної вище таблиці.

Педіатрична популяція

Діти віком від 6 до 12 років

Рекомендована добова доза становить 5 мг (1 таблетка, вкрита оболонкою).

Для дітей віком від 2 до 6 років коригування дозування таблеток, вкритих плівковою оболонкою, неможливе. Рекомендується застосовувати лікарську форму левоцетиризину, придатну до використання у педіатрії.

Тривалість застосування: пацієнтів із періодичним алергічним ринітом (тривалість симптомів захворювання становить < 4 днів на тиждень або протягом менше 4 тижнів на рік) слід лікувати відповідно до захворювання та анамнезу; лікування можна припинити, якщо симптоми зникнуть, та можна відновити знову при повторному виникненні симптомів. У разі стійкого алергічного риніту (тривалість симптомів захворювання становить > 4 днів на тиждень та протягом більше 4 тижнів на рік) у період контакту з алергенами пацієнту можна запропонувати постійну терапію.

Існує клінічний досвід застосування левоцетиризину протягом періоду лікування тривалістю не менше 6 місяців. При хронічному алергічному риніті та хронічній кропив'янці існує клінічний досвід застосування цетиризину (рацемату) до 1 року.

Діти.

Препарат у вигляді таблеток не застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає змоги проводити необхідну корекцію режиму дозування. Даній категорії пацієнтів рекомендується застосування левоцетиризину у лікарській формі, придатній для використання у педіатрії.

Передозування.

Симптоми: симптоми передозування можуть включати сонливість у дорослих та початкове збудження і підвищену дратівливість з наступною сонливістю у дітей.

Лікування. Специфічного антидоту до левоцетиризину немає. У випадку появи симптомів

передозування рекомендується симптоматична та підтримувальна терапія. Слід розглянути необхідність промивання шлунка через короткий час після прийому препарату. Гемодіаліз для виведення левоцетиризину з організму не ефективний.

Побічні реакції.

Дорослі та підлітки віком від 12 років

У терапевтичних дослідженнях за участю пацієнтів жіночої та чоловічої статі віком від 12 до 71 року у 15,1 % пацієнтів у групі левоцетиризину 5 мг спостерігалася щонайменше одна побічна реакція порівняно з 11,3 % у групі плацебо. 91,6 % цих побічних реакцій були легкого та помірного ступеня тяжкості.

У терапевтичних дослідженнях частота відсіву через побічні реакції становила 1,0 % (9/935) при застосуванні левоцетиризину 5 мг та 1,8 % (14/771) при застосуванні плацебо.

Клінічні терапевтичні дослідження левоцетиризину включали 935 осіб, які приймали лікарський засіб у рекомендованій дозі 5 мг на добу. З цієї когорти повідомлялося про наступні випадки побічних реакцій з частотою 1 % або більше (часто: від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при застосуванні левоцетиризину 5 мг або плацебо:

Побічна реакція	Плацебо (n = 771)	Левоцетиризин, 5 мг (n = 935)
Головний біль	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Сонливість	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Сухість у ротовій порожнині	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Слабкість	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Спостерігалися також нечасті випадки побічних реакцій (частота $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), таких як астенія або біль у животі.

Частота седативних побічних реакцій, таких як сонливість, в тому та астенія, була загалом вищою (8,1 %) при застосуванні левоцетиризину 5 мг, ніж при застосуванні плацебо (3,1 %).

Педіатрична популяція

У двох плацебоконтрольованих дослідженнях за участю дітей віком 6–11 місяців та від 1 року до 6 років 159 осіб приймали левоцетиризин у дозі 1,25 мг на добу протягом 2 тижнів та 1,25 мг двічі на добу відповідно. Повідомлялося про наступні випадки побічних реакцій, частота яких становила 1 % або більше при застосуванні левоцетиризину або плацебо.

Система органів та бажаний термін	Плацебо (n = 83)	Левоцетиризин (n = 159)
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Діарея	0	3 (1,9 %)
Бльовання	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)

Закреп	0	2 (1,3 %)
<i>З боку нервової системи</i>		
Сонливість	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
<i>З боку психіки</i>		
Розлади сну	0	2 (1,3 %)

У дітей віком 6–12 років були проведені подвійні сліпі плацебоконтрольовані дослідження, в яких 243 дитини отримували 5 мг левоцетиризину на добу протягом різних періодів, що варіювалися від менше 1 тижня до 13 тижнів. Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції з частотою 1 % або більше при застосуванні левоцетиризину або плацебо.

Бажаний термін	Плацебо (n=240)	Левосетиризин, 5 мг (n=243)
Головний біль	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
Сонливість	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

Постмаркетинговий період

Побічні реакції з постмаркетингового досвіду наведено за класами системних органів та за частотою. Частота визначається таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко поширені ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

З боку нервової системи: частота невідома – судоми, парестезія, запаморочення, непритомність, тремор, дисгевзія.

З боку психіки: частота невідома – збудження, галюцинації, депресія, агресія, безсоння, суїцидальні думки, нічні жахи.

З боку серця: частота невідома – пальпітація, тахікардія.

З боку органів зору: частота невідома – порушення зору, нечіткість зору, окулогірний криз.

З боку органів слуху та рівноваги: частота невідома – вертиго.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: частота невідома – гепатит.

З боку нирок та сечовидільної системи: частота невідома – дизурія, затримка сечі.

З боку імунної системи: частота невідома – гіперчутливість, у тому числі анафілаксія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: частота невідома – задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: частота невідома – діарея, нудота, блювання.

З боку шкіри та підшкірних тканин: частота невідома – ангіоневротичний набряк, висипання, в тому числі стійкі медикаментозні, свербіж, кропив'янка.

З боку кістково-м'язової системи: частота невідома – міалгія, артралгія.

Результати досліджень: частота невідома – збільшення маси тіла, відхилення функціональних печінкових проб від норми.

З боку харчування та обміну речовин: частота невідома – підвищений апетит.

Загальні порушення та стан у місці введення: частота невідома – набряк.

Опис окремих побічних реакцій. Після відміни левоцетиризину повідомлялося про свербіж.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Емкур Фармасьютікалс Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Плот № П-1 та П-2, І.Т.В.Т. Парк, Фаза II, МІДС, Хіндіваді, Пуне - 411 057, Махараштра, Індія.