ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕЛІЗІУМ

(ELIZIUM)

Склад:

діюча речовина: дезлоратадин;

1 мл розчину містить 0,5 мг дезлоратадину;

допоміжні речовини: динатрію едетат; натрію цитрат; кислота лимонна, моногідрат; сорбіт (Е 420); сахаралоза; пропіленгліколь; гіпромелоза; ароматизатор «Слива»; вода очищена.

Лікарська форма. Розчин оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна рідина з характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування.

Код АТХ R06A X27.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дезлоратадин – це неседативний антигістамінний препарат тривалої дії, що чинить селективну антагоністичну дію на периферичні H_1-рецептори. Дезлоратадин – первинний активний метаболіт лоратадину. Після перорального застосування дезлоратадин селективно блокує периферичні гістамінові H_1-рецептори, оскільки він майже не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

У дослідженнях *in vitro* дезлоратадин продемонстрував свої антиалергічні та протизапальні властивості. Вони включають пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів, таких як IL-4, IL-6, IL-8 та IL-13, з опасистих клітин / базофілів людини, а також пригнічення експресії молекул адгезії Р-селектину на ендотеліальних клітинах. Клінічна значущість цих спостережень ще до кінця не встановлена.

Ефективність застосування дітям розчину орального, що містить дезлоратадин, не вивчали у спеціальних випробуваннях. Проте безпека сиропу, що містить дезлоратадин у тій самій концентрації, продемонстрована у трьох випробуваннях у дітей. Діти віком від 1 до 11 років з

показаннями до антигістамінової терапії отримували добову дозу дезлоратадину 1,25 мг (діти віком від 1 до 5 років) або 2,5 мг (діти віком від 6 до 11 років). Лікування добре переносилося, що задокументовано через клінічні лабораторні дослідження життєвих показників та ЕКГ (включаючи довжину інтервалу QT).

При застосуванні у рекомендованій дозі плазмові концентрації дезлоратадину були порівнюваними у дітей та дорослих. Оскільки перебіг алергічного риніту та хронічної ідіопатичної кропив'янки, як і профіль безпеки дезлоратадину, схожі у дітей та дорослих, дані щодо ефективності застосування дезлоратадину дорослим можуть бути екстрапольовані і на дітей.

У клінічних випробуваннях високих доз, у яких дезлоратадин щоденно застосовували у дозі до 20 мг протягом 14 днів, ніяких статистично або клінічно значущих змін з боку серцево-судинної системи не спостерігалося. У клініко-фармакологічному випробуванні, в якому застосовували дезлоратадин у дозі 45 мг на добу (у 9 разів більше клінічної дози) протягом 10 днів, подовження інтервалу QT не спостерігалося.

Дезлоратадин майже не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. При застосуванні рекомендованої дози 5 мг частота виникнення сонливості не перевищувала таку у групі плацебо. У клінічних випробуваннях при однократному прийомі дезлоратадин у дозі 7,5 мг не впливав на психомоторну активність.

При випробуванні однократної добової дози дезлоратадину 5 мг на добу у дорослих не встановлені зміни стандартних тестів під час польоту, в тому числі й посилення суб'єктивного відчуття сонливості або інших, пов'язаних із польотом, показників. При клінічних фармакологічних випробуваннях сумісного прийому з алкоголем не встановлено підвищення пов'язаної з алкоголем зміни поведінки або посилення сонливості. Не встановлені значущі відмінності в результатах психомоторних тестів у груп, які приймають дезлоратадин, і таких, що приймають плацебо (незалежно від вживання алкоголю).

Під час клінічних випробувань з багаторазовим дозуванням сумісного застосування дезлоратадину з кетоконазолом і еритроміцином не встановлені клінічно значущі зміни у плазмовій концентрації дезлоратадину.

У дорослих і підлітків з алергічним ринітом дезлоратадин, таблетки, ефективний щодо полегшення таких симптомів як чхання, свербіж і виділення з носа, свербіж та почервоніння очей, сльозотеча, свербіж піднебіння. Дезлоратадин ефективно контролює симптоми протягом 24 годин. Ефективність дезлоратадину, таблеток, не відображено категорично у клінічних випробуваннях з участю пацієнтів віком від 12 до 17 років.

Крім затвердженої класифікації алергічного риніту, що розділяє його на сезонний і цілорічний, залежно від тривалості проявів симптомів його можна класифікувати як інтермітуючий алергічний риніт та персистуючий алергічний риніт. Інтермітуючий алергічний риніт визначається як наявність симптомів протягом менше 4 днів на тиждень або протягом щонайменше 4 тижнів. Персистуючий алергічний риніт визначається як наявність симптомів протягом 4 або більше днів на тиждень і впродовж більше 4 тижнів.

Дезлоратадин, таблетки, ефективно полегшує симптоми сезонного алергічного риніту, як це видно із загального збору в опитувальнику про якість життя при ринокон'юнктивіті. Найзначніше поліпшення спостерігається у розділах із практичними проблемами і повсякденною діяльністю, обмеженою симптомами.

Хронічна ідіопатична уртикарія була досліджена як клінічна модель уртикарних станів, оскільки незалежно від етіології патофізіологічні механізми схожі і включення хронічно хворих пацієнтів у проспективні випробування простіше. Оскільки причинним фактором для всіх уртикарних захворювань є вивільнення гістаміну, очікується, що дезлоратадин буде ефективним щодо полегшення симптомів та інших пов'язаних з уртикарією станів, крім хронічної ідіопатичної уртикарії, як рекомендується у клінічних посібниках.

У двох плацебо-контрольованих 6-тижневих випробуваннях у пацієнтів із хронічною ідіопатичною уртикарією дезлоратадин був ефективний при полегшенні свербежу та зменшенні розміру і кількості пухирів ще в кінці першого дозового інтервалу. У будь-якому з випробувань ефект підтримувався протягом усього 24-годинного дозового інтервалу. Як і при інших випробуваннях антигістамінних препаратів, при хронічній ідіопатичній уртикарії менша кількість пацієнтів, ідентифікованих як ті, що не відповідають на лікування антигістамінними препаратами, була виключена. Полегшення свербежу на більш ніж 50 % спостерігалося у 55 % пацієнтів, які лікувалися дезлоратадином, порівняно з 19 % пацієнтів, які отримували плацебо. Лікування дезлоратадином значно зменшило порушення ритму сну і неспання, виміряного за чотирибальною шкалою, використаною для оцінки цих змінних.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Концентрацію дезлоратадину у плазмі крові можна визначити через 30 хвилин після прийому препарату. Дезлоратадин добре абсорбується, максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 3 години; період напіввиведення (T ½) становить приблизно 27 годин. Ступінь кумуляції дезлоратадину відповідав його T ½ (приблизно 27 годин) та частоті прийому 1 раз на добу. Біодоступність дезлоратадину була пропорційна до дози у діапазоні від 5 до 20 мг.

У фармакокінетичних та клінічних випробуваннях у 6 % пацієнтів досягнута більш висока концентрація дезлоратадину у плазмі крові. Відсоток пацієнтів із фенотипом повільних метаболізаторів був порівнюваний у дорослих (6 %) та дітей віком від 2 до 11 років (6 %), причому в осіб негроїдної раси був встановлений вищий відсоток (18 % у дорослих та 16 % у дітей), ніж в осіб європеоїдної раси (2 % у дорослих та 3 % у дітей).

При фармакокінетичному випробуванні з багаторазовими дозами дезлоратадину у формі таблеток у здорових дорослих добровольців чотири учасники були повільними метаболізаторами дезлоратадину. У них встановлена у 3 рази вища C_{max} на 7-ій годині з T ½ термінальної фази приблизно 89 годин.

Подібні фармакокінетичні параметри спостерігалися при фармакокінетичному випробуванні з багаторазовими дозами, проведеному із сиропом, у дітей повільних метаболізаторів віком від 2 до 11 років з алергічним ринітом. Площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) дезлоратадину була приблизно у 6 разів вища, а C_{max} – у 3–4 рази вища через 3–6 годин при T ½ приблизно 120 годин. AUC була однакова у дорослих та дітей повільних метаболізаторів при прийомі відповідної до віку дози. Цілісний профіль безпеки у цих осіб не відрізнявся від такого у загальній популяції. Ефекти дезлоратадину у повільних метаболізаторів у дітей віком до 2 років не досліджені.

В окремих випробуваннях однократних доз дезлоратадину у рекомендованій дозі у дітей встановлені AUC та C_{max}, порівнянні з такими у дорослих, які приймали дозу 5 мг дезлоратадину (сироп).

Розподіл. Дезлоратадин помірно зв'язується з білками плазми крові (83–87 %). При

застосуванні дози дезлоратадину (від 5 до 20 мг) 1 раз на добу протягом 14 днів ознак клінічно значущої кумуляції активної речовини не виявлено.

Метаболізм. Фермент, який відповідає за метаболізм дезлоратадину, дотепер не виявлено, тому неможливо повністю виключити деякі взаємодії з іншими лікарськими засобами. Дезлоратадин не пригнічує CYP3A4 *in vivo*. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що лікарський засіб не пригнічує CYP2D6 і не є ні субстратом, ні інгібітором Р-глікопротеїну.

Виведення. У випробуванні одноразового прийому дезлоратадину в дозі 7,5 мг вживання їжі (жирний висококалорійний сніданок) не впливає на фармакокінетику дезлоратадину. Також встановлено, що грейпфрутовий сік також не впливає на фармакокінетику дезлоратадину.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Фармакокінетика дезлоратадину порівнювалася у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) та у здорових добровольців в одному випробуванні з прийомом однократної дози та одному випробуванні з прийомом багатократних доз. У випробуванні одноразової дози вміст у плазмі крові дезлоратадину був приблизно в 2 рази більшим у пацієнтів із легким та у 2,5 раза більшим у пацієнтів із помірним та тяжким ступенем ХНН порівняно зі здоровими добровольцями. У випробуванні багатократних доз рівноважна концентрація була досягнута після 11-го дня, і, порівняно зі здоровими добровольцями, вміст у плазмі крові дезлоратадину у пацієнтів із легкою та помірною ХНН був у ~ 1,5 раза більшим, а у пацієнтів із тяжкою ХНН у ~ 2,5 раза більшим. В обох випробуваннях зміни вмісту в плазмі крові (AUC та C_{max}) дезлоратадину та 3-гідроксидезлоратадину не були клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Усунення симптомів, пов'язаних з:

– алергічним ринітом (чхання, виділення з носа, свербіж, набряк та закладеність носа, свербіж та почервоніння очей, сльозотеча, свербіж у ділянці піднебіння та кашель);

– кропив'янкою (свербіж, висипання).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату або до лоратадину.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічно значущих змін концентрації дезлоратадину у плазмі крові при неоднократному застосуванні з кетоконазолом, еритроміцином, азитроміцином, флюокситином, цитимедином встановлено не було. У зв’язку з тим, що фермент, що відповідає за метаболізм дезлоратадину, не встановлений, взаємодії з іншими лікарськими засобами повністю виключити неможливо.

Їжа (жирний висококалорійний сніданок) або грейпфрутовий сік не впливають на розподіл дезлоратадину.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

Застосування препарату слід припинити приблизно за 48 годин до проведення шкірних проб, оскільки антигістамінні препарати можуть попереджувати появу або зменшувати прояви позитивних дерматологічних реакцій на подразники.

Особливості застосування.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю прийом препарату Елізіум слід здійснювати під контролем лікаря.

Дезлоратадин потрібно з обережністю призначати хворим, які мали напади судом в анамнезі. Діти можуть бути більш схильними до розвитку нового нападу судом під час лікування дезлоратадином. Лікар має ухвалити рішення щодо відміни дезлоратадину для пацієнтів, у яких під час застосування препарату виник напад судом.

Оскільки у дітей віком до 2 років важко відрізнити алергічний риніт від інших форм риніту, слід врахувати дані анамнезу, результати фізикального обстеження, шкірні та лабораторні тести, звернути увагу на відсутність інфекції верхніх дихальних шляхів, структурних аномалій.

Приблизно 6 % дорослих та дітей віком 2–11 років мають сповільнений метаболізм дезлоратадину, що супроводжується підвищеною експозицією лікарського засобу. Безпека застосування дезлоратадину у дітей віком 2–11 років зі сповільненим та нормальним метаболізмом не різниться. Ефекти дезлоратадину у дітей – повільних метаболізаторів віком до 2 років – не досліджувалися.

Лікарський засіб Елізіум містить сорбітол, тому якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Необхідно враховувати сумарний ефект одночасно введених продуктів, що містять сорбіт (або фруктозу), а також дієтичне споживання сорбіту (або фруктози). Вміст сорбіту в лікарських засобах для перорального застосування може впливати на біодоступність інших лікарських засобів для перорального застосування, які застосовують одночасно.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Великий об’єм даних щодо застосування препарату вагітним жінкам (більше 1000 випадків завершеної вагітності) не показує мальформативну або фетальну/неонатальну токсичність дезлоратадину. Дослідження у тварин не виявили прямої або опосередкованої дії, пов’язаної з репродуктивною токсичністю. Як запобіжний захід не слід застосовувати дезлоратадин у період вагітності.

Годування груддю. Дезлоратадин був виявлений в організмі новонароджених/немовлят, які перебували на грудному вигодовуванні у жінок, які приймали цей лікарський засіб. Вплив дезлоратадину на новонароджених/немовлят невідомий. Жінкам, які годують груддю, рекомендується визначити, чи є необхідним припинення грудного годування або уникнення застосування препарату, беручи до уваги переваги грудного годування для дитини та користь

від застосування лікарського засобу для матері.

Фертильність. Немає даних щодо впливу препарату на фертильність чоловіків та жінок.

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

Відповідно до клінічних випробувань, дезлоратадин не впливає або впливає дуже мало на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Пацієнтів слід проінформувати, що у дуже рідкісних випадках можливе виникнення сонливості. Через індивідуальну реакцію організму до всіх лікарських засобів рекомендується порадити пацієнтам не виконувати дій, що вимагають розумової концентрації, таких як керування транспортними засобами або робота з механізмами, до того часу, поки вони не встановлять свою власну реакцію до лікарського засобу.

Спосіб застосування та дози.

Для усунення симптомів, пов’язаних з алергічним ринітом (у тому числі інтермітуючим і персистуючим) та кропив’янкою, лікарський засіб Елізіум слід застосовувати перорально, незалежно від вживання їжі, у таких дозах:

Дорослі та діти віком від 12 років: 10 мл розчину (5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

Діти віком від 6 до 11 років: 5 мл розчину (2,5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

Діти віком від 1 до 5 років: 2,5 мл розчину (1,25 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

Терапію інтермітуючого алергічного риніту (наявність симптомів менше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів) необхідно проводити з урахуванням даних анамнезу: припинити після зникнення симптомів та відновити після повторного їх виникнення. При персистуючому алергічному риніті (наявність симптомів більше 4 днів на тиждень або більше 4 тижнів) необхідно продовжувати лікування протягом усього періоду контакту з алергеном.

Діти.

Більшість випадків риніту у дітей до 2-річного віку є інфекційними та немає даних, що підкріплюють лікування інфекційних ринітів дезлоратадином.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Елізіум, розчин оральний, для дітей віком до 1 року не встановлені.

Передозування.

При передозуванні побічні реакції аналогічні тим, що спостерігалися в терапевтичних дозах, але прояви можуть бути сильнішими.

У випадку передозування вживають стандартні заходи для видалення неадсорбованої активної речовини, застосовують симптоматичне лікування.

При застосуванні дезлоратадину в дозах до 45 мг (що у 9 разів перевищували рекомендовані) у процесі клінічних випробувань у дорослих та підлітків клінічно значущих ефектів не спостерігалося.

Дезлоратадин не видаляється шляхом гемодіалізу, можливість його видалення при перитонеальному діалізі не встановлена.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки.

Педіатрична популяція. При клінічних випробуваннях у педіатричній популяції дезлоратадин у формі сиропу давали 246 дітям віком від 6 місяців до 11 років. Загальна частота побічних реакцій у дітей віком від 2 до 11 років була подібна у групі, що приймала дезлоратадин, та у групі, що приймала плацебо. У немовлят та дітей молодшого віку (віком від 6 до 23 місяців) найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли з більш високою частотою, порівняно з плацебо, були: діарея (3,7 %), підвищення температури тіла (2,3 %) та безсоння (2,3 %). При наступному випробуванні після прийому однократної дози дезлоратадину 2,5 мг у формі розчину перорального у дітей віком від 6 до 11 років побічні дії не спостерігалися.

У клінічному випробуванні з 578 пацієнтами у підлітковому віці від 12 до 17 років найчастішою побічною реакцією є головний біль. Він спостерігався у 5,9 % пацієнтів, які приймали дезлоратадин, та у 6,9 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Дорослі та підлітки. У клінічних випробуваннях щодо показань, включаючи алергічний риніт та хронічну ідіопатичну кропив’янку, про побічні реакції на дезлоратадин у пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу 5 мг на добу, повідомляли на 3 % частіше, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Найчастіше, порівняно з плацебо, повідомляли про такі побічні реакції: підвищена втомлюваність (1,2 %), сухість у роті (0,8 %) та головний біль (0,6 %).

Табличний перелік побічних реакцій.

Частота побічних реакцій у клінічному випробуванні, зафіксованих частіше від плацебо, та інших побічних реакцій, зафіксованих у постмаркетинговий період, наведена в таблиці нижче. Частота визначається як дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000) та частота невідома (на підставі існуючих даних не можна визначити).

Класи/систем органів	Частота виникнення	Побічні реакції
Психічні розлади	*дуже рідко*	галюцинації
	частота невідома	аномальна поведінка, агресія, депресивний настрій

З боку нервової системи	*часто*	головний біль
	часто (діти віком до 2-х років)	безсоння
	дуже рідко	запаморочення, сонливість, безсоння, психомоторна гіперактивність, судоми
З боку органів зору	*частота невідома*	сухість очей
З боку серця	*дуже рідко*	тахікардія, прискорене серцебиття
	частота невідома	подовження інтервалу QT
З боку шлунково-кишкового тракту	*часто*	сухість у роті
	часто (діти віком до 2-х років)	діарея
	дуже рідко	біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, діарея
З боку гепатобіліарної системи	*дуже рідко*	підвищення рівня ферментів печінки, підвищення рівня білірубіну, гепатит
	частота невідома	жовтяниця
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	*дуже рідко*	міалгія
З боку шкіри та підшкірних тканин	*частота невідома*	фоточутливість
Розлади метаболізму та харчування	*частота невідома*	підвищення апетиту
Загальні порушення	*часто*	підвищена стомлюваність
	часто (діти віком до 2-х років)	гарячка
	дуже рідко	реакції гіперчутливості (такі як анафілаксія, набряк Квінке, задишка, свербіж, висипання та кропив'янка)
	частота невідома	астенія
Дослідження	*частота невідома*	збільшення маси тіла

Педіатрична популяція. До інших побічних реакцій, про які з невідомою частотою повідомляли у постмаркетинговий період, належать: подовження інтервалу QT, аритмія, брадикардія, порушення поведінки та агресивність.

Ретроспективне обсерваційне дослідження з безпеки виявило збільшену частоту нападів судом, що почались у пацієнтів віком від 0 до 19 років при прийомі дезлоратадину, порівняно з періодами, коли вони не застосовували дезлоратадин. Серед дітей віком 0–4 років скориговане абсолютне збільшення становило 37,5 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 10,5–64,5) на 100000 людино-років з попереднім рівнем нападів, що почалися, 80,3 на 100000 людино-років. Серед пацієнтів віком 5–19 років скориговане абсолютне збільшення становило 11,3 (95 % ДІ 2,3–20,2) на 100000 людино-років з попереднім показником 36,4 на 100000 людино-років.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з

фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Після відкриття контейнера використати протягом 6 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 мл або 120 мл у контейнері із поліетилентерефталату, закритому кришкою з контролем першого відкриття з дозуючою ложкою та дозуючим шприцом у пачці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

21027, Україна, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25.