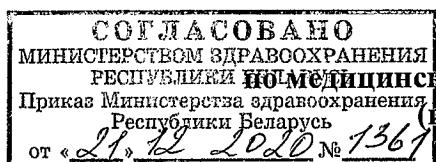


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для специалистов)

Торговое название: Лортин/Lortin

Международное непатентованное название: Дезлоратадин

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые голубой пленочной оболочкой, с риской на одной стороне.

(Риска предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы).

Состав

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активное вещество: дезлоратадин – 5,0 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, тальк, кукурузный крахмал, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат;

состав оболочки: опадрай П 85F20400 (поливиниловый спирт, макрогол 400, титана диоксид, тальк, индигокармин).

Фармакотерапевтическая группа

Антигистаминные препараты для системного применения.

Код АТХ: R06AX27

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дезлоратадин – неседативное лекарственное средство длительного действия, обладающее селективным антагонистическим действием на периферические H₁-гистаминовые рецепторы. После перорального приема дезлоратадин селективно блокирует периферические H₁-гистаминовые рецепторы.

Дезлоратадин продемонстрировал антиаллергические свойства в исследованиях *in vitro*. Они включают в себя ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-6, IL-8 и IL-13, из тучных клеток/базофилов человека, а также ингибирование экспрессии молекулы адгезии Р-селектина на эндотелиальных клетках. Клиническую значимость этих наблюдений еще предстоит подтвердить.

Фармакокинетика

Всасывание

Дезлоратадин в плазме крови определяется через 30 мин после приема. Дезлоратадин хорошо абсорбируется; его максимальная концентрация достигается примерно через 3 ч; период полувыведения составляет около 27 ч. Степень кумуляции дезлоратадина соответствовала его периоду полувыведения и частоте приема (1 раз в сутки). Биодоступность дезлоратадина пропорциональна дозе в диапазоне от 5 мг до 20 мг.

В исследовании фармакокинетики, в котором демографические особенности пациентов были сопоставимы с таковыми в общей популяции лиц с сезонным аллергическим ринитом, у 4 % испытуемых достигалась более высокая концентрация дезлоратадина. Этот процент может варьироваться в зависимости от этнического происхождения. Максимальная концентрация дезлоратадина была почти в 3 раза выше примерно через 7 часов с ко-

нечным периодом полувыведения примерно 89 часов. Профиль безопасности у этих испытуемых не отличался от такового в общей популяции.

Распределение

Дезлоратадин умеренно связывается с белками плазмы крови (83 – 87 %). При применении дезлоратадина в дозе от 5 мг до 20 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней признаков клинически значимой кумуляции лекарственного средства не выявлено.

Метаболизм и выведение

Дезлоратадин (основной метаболит лоратадина) метаболизируется до 3-гидроксидезлоратадина, активного метаболита, который впоследствии глюкуронируется. Фермент, ответственный за образование 3-гидроксидезлоратадина, не определен. Данные клинических испытаний показывают, что имеется подгруппа населения, которая в целом имеет пониженную способность к образованию гидроксидезлоратадина, эти люди являются медленными метаболитами дезлоратадина. В фармакокинетических исследованиях (n=3748) примерно 6% субъектов были слабыми метаболитами дезлоратадина (определяемыми как субъекты с отношением AUC 3-гидроксидезлоратадина к дезлоратадину менее 0,1 или субъекты с периодом полувыведения дезлоратадина более 50 часов). Эти фармакокинетические исследования включали субъектов в возрасте от 2 до 70 лет, в том числе 977 человек в возрасте от 2 до 5 лет, 1575 человек в возрасте от 6 до 11 лет и 1196 человек в возрасте от 12 до 70 лет. Не было различий в распространенности медленных метаболитов в возрастных группах. Частота медленных метаболитов была выше среди чернокожих (17%, n=988) по сравнению с европейцами (2%, n=1462) и латиноамериканцами (2%, n=1063).

Среднее воздействие (AUC) дезлоратадина у медленных метаболитов было примерно в 6 раз больше, чем у субъектов, которые не медленные метаболиты. Субъекты, которые являются медленными метаболитами дезлоратадина, не могут быть выявлены проспективно, и будут подвергаться воздействию более высоких уровней дезлоратадина после дозирования рекомендуемой дозой дезлоратадина. В многократных исследованиях клинической безопасности, где статус метаболитов был идентифицирован, в общей сложности 94 медленных метаболитов и 123 нормальных метаболитов были зарегистрированы и наблюдались в течение 15-35 дней. В этих исследованиях не выявлено общих различий в безопасности между медленными метаболитами и нормальными метаболитами. Хотя различий не наблюдалось, повышенный риск побочных эффектов, связанных с воздействием дезлоратадина, у медленных метаболитов нельзя исключить.

Результаты проведенных исследований показали, что *in vivo* дезлоратадин не угнетает CYP3A4, *in vitro* не угнетает CYP2D6 и не является ни субстратом, ни ингибитором Р-гликопротеина.

В исследовании с однократным приемом дезлоратадина в дозе 7,5 мг установлено, что пища (жирный высококалорийный завтрак) или грейпфрутовый сок не влияют на распределение дезлоратадина.

Пациенты пожилого возраста: после многократного приема лекарственного препарата пациентами пожилого возраста (≥ 65 лет; n = 17) средние значения C_{max} и AUC для дезлоратадина составили на 20% больше, чем у пациентов младшего возраста (<65 лет). При пероральном приеме общий клиренс лекарственного средства, нормализованный по массе тела, был одинаковым в двух возрастных группах. Средний период полувыведения из плазмы дезлоратадина составлял 33,7 часа у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

Фармакокинетика гидроксидезлоратадина осталась неизменной у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами младшего возраста. Данные различия, связанные с возрастом, вряд ли будут иметь клиническое значение, поэтому корректировать дозу у пожилых пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушениями функции почек: Лортин следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени: Фармакокинетика дезлоратадина была исследована после однократного перорального приема у пациентов с легкой (n=4), средней (n=4)

и тяжелой ($n=4$) степенью печеночной недостаточности, установленной в соответствии с классификацией функции печени по методике Чайлд-Пью, и 8 человек с нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью, независимо от степени тяжести, было примерно в 2,4 раза увеличение значения AUC по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Кажущийся общий клиренс дезлоратадина у пациентов с легкой ($n=4$), средней ($n=4$) и тяжелой ($n=4$) степенью нарушения функции печени составил 37%, 36% и 28% по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение среднего периода полувыведения дезлоратадина. Средние значения $C_{\max}$ и AUC для 3-гидроксидезлоратадина у пациентов с нарушением функции печени статистически не отличались от значений у пациентов с нормальной функцией печени.

Пол: у пациентов женского пола, получавших в течение 14 дней лекарственное средство, значения $C_{\max}$ и AUC для дезлоратадина были выше на 10% и 3%, соответственно, по сравнению с пациентами мужского пола.

Значения $C_{\max}$ и AUC для 3-гидроксидезлоратадина также были выше на 45% и 48%, соответственно, у пациентов мужского пола по сравнению с пациентами женского пола.

Однако эти очевидные различия вряд ли будут клинически значимыми и, следовательно, корректировать дозу не рекомендуется.

Расовая принадлежность: значения $C_{\max}$ и AUC для дезлоратадина составили на 18% и 32% выше, соответственно, у чернокожих людей по сравнению с представителями европеоидной расы в течение 14 дней приема лекарственного средства.

Значения $C_{\max}$ и AUC для 3-гидроксидезлоратадина снижались на 10%, соответственно, у чернокожих людей по сравнению с представителями европеоидной расы. Данные различия вряд ли будут клинически значимыми и, следовательно, корректировать дозу не рекомендуется.

Данные по доклинической безопасности

Дезлоратадин является основным активным метаболитом лоратадина. В доклинических исследованиях, проведенных с использованием дезлоратадина и лоратадина, было показано, что никаких качественных или количественных различий в профиле токсичности при использовании дезлоратадина и лоратадина при аналогичных уровнях воздействия дезлоратадина нет.

В данных по доклиническим исследованиям никакой особой опасности для человека, основанной на общепринятых исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при повторных дозах, генотоксичности, возможного канцерогенного действия, репродуктивной/эмбриональной токсичности, не выявлено.

Отсутствие возможного канцерогенного действия было продемонстрировано в исследованиях, проведенных с использованием дезлоратадина и лоратадина.

Показания к применению

У взрослых и подростков в возрасте от 12 лет и старше для облегчения симптомов, связанных с:

- аллергическим ринитом;
- крапивницей.

Способ применения и дозы

Лортин принимают независимо от приема пищи.

Взрослые пациенты и дети от 12 лет: 1 таблетка 1 раз в сутки.

Терапию интермиттирующего аллергического ринита (симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 недель) необходимо проводить с учетом данных анамнеза, остановить после исчезновения симптомов и возобновить после повторного их появления.

При персистирующем аллергическом рините (симптомы 4 и более дней в неделю или более 4 недель) необходимо продолжать лечение на протяжении всего периода контакта с аллергеном.

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Пациенты пожилого возраста: клинические исследования дезлоратадина не включали достаточное количество субъектов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить, отличаются ли они от других пациентов. Другой зарегистрированный клинический опыт не выявил различий между пожилыми и молодыми пациентами. В целом, выбор дозы для пожилого пациента должен быть осторожным, отражая большую частоту снижения функций печени, почек или сердца, а также сопутствующих заболеваний или другой лекарственной терапии.

Взрослые пациенты с печеночной или почечной недостаточностью: на основании фармакокинетических данных взрослым пациентам с нарушениями функций печени или почек рекомендуется исходная доза по одной таблетке 5 мг через день. Рекомендации по дозированию для детей с нарушениями функции печени или почек не установлены из-за отсутствия данных.

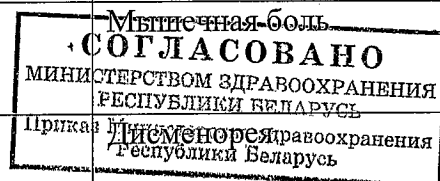
Дети и подростки: имеются ограниченные клинические данные об эффективности применения дезлоратадина у подростков от 12 до 17 лет. Безопасность и эффективность таблеток дезлоратадина у детей до 12 лет не установлена.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными действиями являются повышенная утомляемость, сухость во рту, головная боль.

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и частотой встречаемости. Категории частоты определяются по следующей классификации: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, но $<1/10$), нечасто ($>1/1\ 000$, но $<1/100$), редко ($>1/10\ 000$, но $<1/1\ 000$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Фарингит
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	Повышенный аппетит
Психические нарушения	Очень редко Частота неизвестна	Галлюцинации Аномальное поведение, агрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Очень редко Частота неизвестна	Головная боль Головокружение, сонливость, бессонница, психомоторная повышенная активность, судороги Двигательные расстройства (включая дистонию, тики и экстрапирамидные симптомы)
Нарушения со стороны сердца	Очень редко Частота неизвестна	Тахикардия, учащенное сердцебиение Удлинение интервала QT
Желудочно-кишечные нарушения	Частота Очень редко	Сухость во рту Боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко Частота неизвестна	Повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня билирубина, гепатит Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Повышенная чувствительность к свету
Нарушения со стороны костной, мышечной и соединительной ткани	Очень редко	Мышечная боль
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Часто	Менорегуляция



Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Повышенная утомляемость Реакции гиперчувствительности (анафилаксия, ангионевротический отек, одышка, зуд, сыпь и крапивница) Общая слабость
	Очень редко	
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна	Увеличение массы тела
	Частота неизвестна	

Дети

Другие нежелательные эффекты, отмеченные в постмаркетинговый период у детей и частота которых неизвестна, включают в себя удлинение интервала QT, аритмию, брадикардию, ненормальное поведение и агрессию.

Ретроспективное обсервационное исследование безопасности показало повышенную частоту новых приступов судорог у детей в возрасте от 0 до 19 лет при приеме дезлоратадина по сравнению с периодами без приема дезлоратадина. Среди детей 0-4 лет скорректированный абсолютный прирост составил 37,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 10,5-64,5) на 100 000 человеко-лет (ЧЛ) с фоновой нормой новых судорожных приступов 80,3 на 100 000 ПИ. Среди пациентов в возрасте 5-19 лет скорректированный абсолютный прирост составил 11,3 (95% ДИ 2,3-20,2) на 100 000 ЧЛ при фоновом показателе 36,4 на 100000 ЧЛ (см. раздел «Меры предосторожности»).

Предоставление сообщений о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях Республики Беларусь по адресу: www.rceth.by

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства или лоратадину.

Меры предосторожности

Реакции гиперчувствительности, включая сыпь, зуд, крапивницу, отек, одышку и анафилаксию, зарегистрированы после применения дезлоратадина. Если такая реакция возникает, терапию Лортин следует прекратить и рассмотреть альтернативное лечение.

В случае тяжелой почечной недостаточности Лортин следует применять с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дезлоратадин следует назначать с осторожностью пациентам с судорогами в анамнезе, в том числе семейном, и главным образом маленьким детям (см. раздел «Побочное действие»), поскольку они более подвержены развитию новых судорог при лечении дезлоратадином. Лечащий врач может рассмотреть вопрос о прекращении применения дезлоратадина у пациентов, которые испытывают приступ во время лечения.

Фертильность, беременность и лактация

Беременность: большое количество данных о беременных женщинах (более 1000 исходов беременности) не указывают ни на пороки развития, ни на фето/неонатальную токсичность дезлоратадина. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел «Данные по доклинической безопасности»). В качестве меры предосторожности желательно избегать применения Лортина во время беременности.

Грудное вскармливание: дезлоратадин был обнаружен у новорожденных/детей грудного возраста женщин, получавших лечение. Влияние дезлоратадина на новорожденных/младенцев неизвестно. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекратить/воздержаться от терапии Лортином, принимая во внима-

Согласовано
министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Департамент охраны
здоровья населения
Республики Беларусь

ние пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность: данные о влиянии дезлоратадина на фертильность мужчин и женщин отсутствуют.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами

В ходе клинических исследований дезлоратадин не оказывал влияния на способность управлять транспортом и работать с механизмами.

Пациенты должны быть проинформированы, что большинство людей не испытывает сонливости при приеме лекарственного средства. Однако в связи с тем, что существует вероятность индивидуальных реакций при приеме любых лекарственных средств, пациенты должны быть проинформированы о необходимости по возможности не осуществлять действия, требующие высокой умственной активности, таких как управление автотранспортом и работа с механизмами, до того момента, когда пациент не определит собственную индивидуальную реакцию на лекарственное средство.

Передозировка

Профиль нежелательных реакций, связанных с передозировкой, наблюдаемый после выхода препарата на рынок, аналогичен профилю с терапевтическими дозами, но степень воздействия может быть выше.

Лечение

В случае передозировки следует рассмотреть стандартные меры по удалению неадсорбированного действующего вещества. Рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение. Дезлоратадин не выводится при гемодиализе; неизвестно, выводится ли он при перитонеальном диализе.

Симптомы

На основании данных клинического испытания, где применялось многократное дозирование, до 45 мг дезлоратадина (в девять раз превышающего клиническую дозу), клинически значимых эффектов не наблюдалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинически значимых взаимодействий дезлоратадина при совместном применении с азитромицином, кетоконазолом и эритромицином не выявлено. В связи с тем, что фермент, отвечающий за метаболизм дезлоратадина, не установлен, взаимодействие с другими лекарственными средствами полностью исключить невозможно.

В клинко-фармакологическом исследовании таблетки дезлоратадина, принимаемые одновременно с алкоголем, не усиливали действия алкоголя, снижающего его эффективность. Тем не менее, случаи алкогольной непереносимости и интоксикации были зарегистрированы во время пострегистрационного применения. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность, если алкоголь принимается одновременно с дезлоратадином.

Флуоксетин

В контролируемых клинических исследованиях совместное применение дезлоратадина с флуоксетином, селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС), привело к увеличению концентрации дезлоратадина и 3-гидроксидезлоратадина в плазме крови, но не было соответствующих клинических изменений в профиле безопасности дезлоратадина.

Циметидин

В контролируемых клинических исследованиях совместное применение дезлоратадина с циметидином, антагонистом H₂- рецептора гистамина, привело к увеличенным концентрациям в плазме дезлоратадина и 3-гидроксидезлоратадина, но не было клинически значимых изменений в профиле безопасности дезлоратадина.

Дети

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается без рецепта.

Упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь