

BIOFARM Sp. z o.o.
60-198 Poznań, ul. Wafbrzyska 13
Tel. 061-66-51-500, Fax 0-61-66-51-505
14) ident. 008029300

НД РБ

8099 - 2016

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 24.03.2021 № 314

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

Название лекарственного средства

Неоклер

Общая характеристика

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета.

Состав лекарственного средства

Действующее вещество:

одна таблетка содержит 5 мг левоцетиризина дигидрохлорида.

Вспомогательные вещества:

моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, магния стеарат.

Состав оболочки:

гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 400.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой.

Код классификации лекарственного средства

Фармакологическая группа: Антигистаминные средства для системного применения.
Производные пиперазина.

Код АТХ: R 06 AE 09

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Левоцетиризин, (R) – энантиомер цетиризина, является сильным и избирательным антагонистом периферических гистаминовых рецепторов H₁.

Фармакодинамические исследования с участием здоровых добровольцев показали, что воздействие дозы левоцетиризина, равной половине дозы цетиризина, сравнимо по действию цетиризина как на коже, так и на слизистой оболочке носа.

Фармакодинамические свойства левоцетиризина определяли в рандомизированных контролируемых исследованиях.

При сравнительном исследовании влияния применения левоцетиризина в дозе 5 мг, дезлоратадина в дозе 5 мг и плацебо на гистаминовые буллы и эритему, лечение левоцетиризином привело к существенному ограничению появления буллы и эритемы. Это действие было наиболее выражено в течение первых 12 часов и удерживалось в течение 24 часов; ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо и дезлоратадином.

Начало действия левоцетиризина 5 мг в области контролирования симптомов, вызванных пылью растений, наблюдалось уже через 1 час от момента приёма лекарства в плацебо-контролируемых исследованиях, на модели камеры для провокаций с аллергеном.

Исследования *in vitro* (камеры Боудена и техники клеточных слоёв) показали, что левоцетиризин тормозит индуцированную эотаксином миграцию эозинофилов через

эндотелий и клетки кожи и лёгких. При фармакодинамическом экспериментальном исследовании *in vivo* (техника кожных окон) у 14 взрослых в сравнении с плацебо показано три главных типа тормозящего влияния левоцетиризина в дозе 5 мг в течение первых 6 часов реакции, индуцированной пылью: торможение высвобождения VCAM-1, изменение проницаемости сосудов, снижение накопления эозинофилов.

Эффективность и безопасность применения левоцетиризина были доказаны в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проведённых на взрослых пациентах с сезонным аллергическим воспалением слизистой оболочки носа, круглогодичным аллергическим воспалением слизистой оболочки носа, или хроническим аллергическим воспалением слизистой оболочки носа. В нескольких исследованиях обнаружено, что левоцетирин существенно смягчает симптомы аллергического воспаления слизистой оболочки носа, в том числе чувство заложенности носа.

В длительном 6 месяцев клиническом исследовании с участием 551 взрослого пациента (из которых 276 пациентов принимали левоцетирин) с хроническим аллергическим воспалением слизистой оболочки носа (симптомы наблюдались 4 дня в неделю, в течение как минимум 4 недель) и сенсibilизированных на сапрофиты домашней пыли и пыльцу трав было обнаружено, что левоцетирин в дозе 5 мг был клинически и статистически существенно более эффективным, чем плацебо в смягчении симптомов аллергического воспаления слизистой оболочки носа, оцениваемых по шкале TSS (точечный показатель усиления клинических симптомов, англ. total symptom score – TSS) в течение всего периода исследования без появления тахифилаксии. Во время исследования левоцетирин значительно улучшил качество жизни пациентов.

У детей безопасность применения и эффективность левоцетиризина в виде таблеток оценивали в двух клинических плацебо-контролируемых исследованиях, проведённых на пациентах в возрасте от 6 до 12 лет с сезонным или круглогодичным аллергическим воспалением слизистой оболочки носа. В обоих исследованиях левоцетирин существенно снизил степень выраженности симптомов и поправил зависимое от состояния здоровья качество жизни.

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании участвовало 166 пациентов с хронической идиопатической крапивницей (85 из них получили плацебо, а 81 – левоцетирин в дозе 5 мг один раз в сутки в течение 6 недель). Лечение левоцетизином существенно снизило выраженный зуд кожи в течение первой недели и в течение всего периода лечения по сравнению с плацебо. Кроме того, левоцетирин привёл к значительному улучшению качества жизни, связанного с состоянием здоровья, оцениваемого на основании показателя влияния болезни кожи на качество жизни (англ. Dermatology Life Quality Index), в сравнении с плацебо.

Фармакокинетические и фармакодинамические зависимости:

Исследования ЭКГ не показали значимого воздействия левоцетиризина на длину интервала QT.

Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический профиль левоцетиризина является линейным и зависит от дозы; межиндивидуальная изменчивость является низкой. Отсутствуют доказательства изменчивости в зависимости от пола, полиморфизма или употребления табака. Фармакокинетический профиль левоцетиризина ([R] энантиомер цетиризина) идентичен профилю цетиризина (рацемата). При всасывании и элиминации не происходит хиральной инверсии.

Всасывание

При пероральном приёме левоцетиризин всасывается быстро и в значительной степени. Максимальная концентрация в плазме появляется через 0,9 часа от момента приёма. Стационарное состояние достигается через два дня после начала применения. Максимальная концентрация обычно составляет 270 нг/мл и 308 нг/мл, соответственно при однократном и многократном приёме дозы 5 мг. Степень всасывания не зависит от дозы лекарства и совместного приёма с пищей, однако, при этом максимальная концентрация меньше и наступает позднее.

Распределение

Отсутствуют доступные сведения, касающиеся тканевого распределения лекарства у людей и проникания через гемато-энцефалический барьер. У крыс и собак наибольшую концентрацию лекарства обнаружили в почках и печени, наименьшую в отделах центральной нервной системы.

Левоцетиризин в 90% связывается с белками плазмы. Распределение левоцетиризина ограничено, поскольку его объём составляет 0,4 л/кг м.т.

Биотрансформация

Метаболическому изменению у людей подвергается менее, чем 14% дозы левоцетиризина, поэтому разница, вытекающая из генетического полиморфизма или одновременного приёма энзиматических ингибиторов, считается мало существенной. Метаболизм совершается в результате окисления ароматического кольца, N- и O- деалкилирования и связывания с таурином. Реакция деалкилирования протекает, главным образом, с участием изоэнзима CYP 3A4, а окисление ароматического кольца с участием многих и неидентифицированных изоформ CYP. Левоцетиризин в концентрациях значительно больших, чем максимальная концентрация, появляющаяся после перорального приёма 5 мг, не влияет на активность изоэнзимов CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4.

В связи с таким слабым метаболизмом и отсутствием возможности торможения метаболизма, взаимодействия левоцетиризина с другими веществами мало вероятно.

Элиминация

Период полувыведения из плазмы составляет у взрослых $7,9 \pm 1,9$ часа.

Средний видимый полный клиренс составляет 0,63 мл/мин./кг тс. Левоцетиризин и его метаболиты выделяются, главным образом, с мочой, в среднем 85,4% дозы. С калом выделяется только 12,9% дозы. Левоцетиризин выделяется как в результате клубочковой фильтрации, так и с помощью активного выделения канальцами.

Нарушения функции почек

Видимый клиренс левоцетиризина из организма зависит от клиренса креатинина. Поэтому пациентам с умеренно выраженными и тяжёлыми нарушениями функции почек рекомендуются соответствующие перерывы между очередными дозами левоцетиризина, в зависимости от клиренса креатинина. У лиц с уреимией и анурией полный клиренс

лекарства из организма уменьшен приблизительно на 80% в сравнении со здоровыми людьми. Количество левоцетиризина, выведенного во время стандартного четырёхчасового гемодиализа составило < 10%.

Влияние на методы диагностики

После окончания лечения концентрация левоцетиризина в крови уменьшается с периодом полураспада около 8 часов. Таким образом, аллергические тесты можно проводить через 3 дня после прекращения лечения Неоклером.

Показания для применения:

- круглогодичный и сезонный аллергический ринит,
- хроническая идиопатическая крапивница,
- сенная лихорадка (поллиноз),
- аллергический конъюнктивит.

Неоклер – противоаллергическое антигистаминное лекарственное средство для общего применения

Способ применения и дозировка

Таблетку, покрытую оболочкой, принимают внутрь, проглатывая целой и запивая жидкостью.

Таблетку можно принимать во время еды или независимо от приёма пищи. Рекомендуется приём одной дозы лекарства раз в сутки.

Взрослые, подростки, а также дети в возрасте от 6 лет и старше:

Рекомендуемая суточная доза составляет 5 мг (1 таблетка, покрытая оболочкой).

Пациенты пожилого возраста:

Пациентам в пожилом возрасте с нарушениями функции почек со средней или тяжёлой степенью выраженности рекомендуется подбор дозы (см. ниже «Пациенты с нарушениями функции почек»).

Детям в возрасте от 2 до 6 лет невозможно подобрать дозу лекарства в виде таблетки, покрытой оболочкой. Для этой возрастной группы рекомендуется применение препаратов левоцетиризина в виде растворов.

Пациенты с нарушениями функции почек:

Промежутки времени между очередными дозами должны быть подобраны индивидуально, в зависимости от степени функционирования почек. Дозу необходимо подобрать в соответствии с ниже приведённой таблицей. Для того, чтобы пользоваться данной таблицей дозирования, необходимы данные, касающиеся показателей клиренса креатинина у данного пациента ($Cl_{кр}$) в мл/мин. Значение $Cl_{кр}$ (мл/мин) можно рассчитать на основании концентрации креатинина в сыворотке (мг/дл), используя следующую формулу:

$$Cl_{кр} = \frac{[140 - \text{возраст (года)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл)}} \quad (\times 0,85 \text{ для женщин})$$

Подбор дозы для пациентов с нарушениями функции почек:

Группа	Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза и частота приёма
Нормальная функция	≥ 80	1 таблетка 1 раз в сутки
Нарушение функции лёгкой степени тяжести	50 - 79	1 таблетка 1 раз в сутки
Нарушение функции средней степени тяжести	30 - 49	1 таблетка каждые 2 дня
Тяжёлые нарушения функции	< 30	1 таблетка каждые 3 дня
Уремия – пациенты находятся на диализе	< 10	Применение лекарственного средства противопоказано

У детей с нарушениями функции почек дозу необходимо подбирать индивидуально, на основании значения почечного клиренса и массы тела. Более точные сведения о применении лекарственного средства у детей с нарушением функции почек отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени:

Пациентам, имеющим нарушение функции только печени, нет необходимости изменять дозу. Подбор дозирования рекомендуется только пациентам с нарушением функции печени и почек (см. выше «Пациенты с нарушением функции почек»).

Курс лечения

При сезонном аллергическом рините (симптомы наблюдаются не чаще четырёх дней в неделю или в течение не более четырёх недель в год) продолжительность применения препарата следует рассматривать в зависимости от характера заболевания и его истории. Лечение может быть прекращено, если симптомы исчезли, и может возобновляться при повторном появлении симптомов. В случае стойкого аллергического ринита (симптомы наблюдаются чаще четырёх раз в неделю или в течение более четырёх недель в году) лечение можно проводить в течение всего периода действия аллергена.

Клинический опыт применения левоцетиризина в настоящее время ограничивается периодом шестимесячного применения.

Побочное действие

В клинических исследованиях с участием женщин и мужчин в возрасте от 12 до 71 года у 14,7% пациентов в группе, принимавших 5 мг левоцетиризина, отмечено, самое малое, одна побочная реакция на лекарственное средство в сравнении с 11,3% пациентов, получавших плацебо. 95% этих побочных реакций были умеренно или слабо выражены.

В клинических исследованиях доля пациентов, исключённых из исследования по поводу появившихся побочных реакций, составила 3% (4/538) в группе, получавших левоцетиризин в дозе 5 мг, и 0,7% в группе, получавших плацебо (382).

В клинических исследованиях с применением левоцетиризина участвовало 538 человек, которым было назначено лекарственное средство в рекомендуемой дозе 5 мг

BIOFARM Sp. z o.o.
 60-108 Poznań, ul. Wałbrzyska 13
 Tel. 061-66-51-500, Fax 0-61-66-51-505
 (+4) ident. 003029300

8099 - 2016

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

в сутки. Более чем у 1% в этой группе появились побочные реакции после получения левоцетиризина в дозе 5 мг или плацебо (часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$):

Побочные действия (в соответствии с терминологией побочных действий WHO – WHOART)	Плацебо (n = 382)	Левосетиризин 5 мг (n = 538)
Головная боль	2,9%	2,4%
Сонливость	1,3%	5,6%
Сухость в ротовой полости	1,3%	2,6%
Чувство усталости	0,5%	1,5%
Астения	1,3%	1,1%

Наблюдались также другие, не часто появляющиеся побочные реакции (не часто $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), такие как слабость и боль в животе.

Появление побочных реакций седативного характера, таких как сонливость, чувство усталости, слабость отмечалось чаще после приёма левоцетиризина в дозе 5 мг (8,2%), чем после приёма плацебо (3,1%).

Кроме вышеперечисленных побочных реакций, зарегистрированных во время клинических исследований, в период введения продукта в товарооборот отмечены также очень редкие случаи следующих побочных реакций:

- *нарушения со стороны иммунной системы*: гиперчувствительность, в том числе анафилаксия;
- *психические нарушения*: тревожность, агрессия, раздражение, возбуждение, галлюцинации, депрессия, бессонница, суицидальные мысли;
- *нарушения нервной системы*: судороги, парестезии, головокружение, обморок, тремор, извращение вкуса;
- *нарушения зрения*: пелена перед глазами, затуманенное зрение, воспаление;
- *нарушения со стороны сердца и сосудистой системы*: синус тромбоз, стенокардия, тахикардия, тромбоз яремной вены, сердцебиение;
- *нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*: одышка, усиление ринита, респираторный дистресс-синдром;
- *нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: тошнота, рвота;
- *нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*: гепатит, гепатобилиарный синдром, изменение функциональных проб печени;
- *нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки и слизистых оболочек*: ангионевротический отёк, фиксированная лекарственная сыпь, зуд, сыпь, крапивница, гипотрихоз, трещины, фотосенсибилизация, сухость слизистых оболочек, отёки;
- *нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани*: боль в мышцах;
- *нарушения со стороны мочевыводящих путей*: частые позывы к мочеиспусканию, задержка мочи;
- *влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований*: увеличение массы тела, нарушение показателей функции печени, перекрёстная реактивность.

При проведении мониторинга в период введения на рынок цетиризина наблюдались следующие побочные эффекты:

Редко (частота между 1/1000 и 1/10 000)

Побочные эффекты лёгкой степени и преходящие: усталость, нарушение концентрации внимания, сонливость, головная боль, головокружение, возбуждение, сухость во рту и желудочно-кишечные расстройства (напр. запор).

В некоторых случаях реакция гиперчувствительности наблюдалась в виде ангиоэдемы. Были также сообщения о единичных случаях судорог, светочувствительной реакции, повреждении печени, анафилактического шока, недостаточности кровообращения, глухоты, недомогания, зуда, васкулита и зрительных нарушений.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левоцетиризину, производным пиперазина или другим компонентам лекарственного средства.

Тяжёлые нарушения функции почек с клиренсом креатинина менее, чем 10 мл/мин.

Продукт не следует применять у пациентов с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы (типа Лаппа) или с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

Детский возраст (до 6 лет).

Передозировка

а) симптомы

При передозировке у взрослых может появиться сонливость, а у детей вначале возбуждение и беспокойство, а затем сонливость.

б) принимаемые меры при передозировке

Специфический антидот для левоцетиризина неизвестен.

В случае передозировки рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия. Если от момента приёма лекарства прошло немного времени, следует промыть желудок и принять активированный уголь. Левоцетиризин не выводится с помощью гемодиализа.

Меры предосторожности

В связи с тем, что таблетку, покрытую оболочкой, трудно поделить на равные меньшие дозы, не рекомендуется применять продукт Неоклер у детей в возрасте до 6 лет. Им следует назначать препараты левоцетиризина в виде растворов.

Особую *осторожность* следует проявлять при лечении пациентов с *факторами, предрасполагающими к развитию задержки мочи* (например, травма спинного мозга или гиперплазия предстательной железы), так как левоцетиризин может увеличить риск задержки мочи.

Необходимо соблюдать особую осторожность, принимая алкоголь во время лечения левоцетиризином, так как *их совместный приём может привести к усилению сонливости* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Период беременности и кормления грудью

Отсутствуют клинические данные, касающиеся применения левоцетиризина женщинами во время беременности. Исследования на животных не показывают ни непосредственного, ни опосредованного влияния на течение беременности, развитие зародыша и плода, роды и постнатальное развитие.

Во время беременности лекарственное средство применяется с осторожностью.

Левоцетиризин выделяется с грудным молоком, поэтому в период лактации следует прекратить приём препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами

В сравнительных клинических исследованиях не наблюдалось, чтобы левоцетиризин в рекомендованной дозе ослаблял умственную работоспособность, способность реагирования и способность к управлению механизмами.

Однако, в процессе лечения продуктом Неоклер некоторые пациенты могут чувствовать сонливость, усталость и слабость. Поэтому, пациенты, планирующие водить автотранспорт, выполнять потенциально опасные работы или обслуживать движущиеся механизмы, должны учесть возможную реакцию на это лекарственное средство.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные на основании конвенциональных фармакологических исследований, касающихся безопасности применения, токсичности при многократном приёме, генотоксичности, потенциального канцерогенного действия и токсического влияния на репродукцию, не выявили существенной опасности для людей.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не проводились исследования, касающиеся взаимодействия левоцетиризина (в том числе с индукторами CYP 3A4); результаты исследований с рацемическим соединением цетиризина не показали клинически существенных взаимодействий с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, глипизидом, и диазепамом. Наблюдалось небольшое изменение клиренса цетиризина (16%) при многократном приёме с теофилином (400 мг в сутки); в тоже время, одновременный приём цетиризина не оказывал влияния на фармакодинамику теофилина в организме.

В исследовании при одновременном приёме ритонавира (600 мг 2 раза в день) и цетиризина (10 мг в день) показано, что экспозиция цетиризина увеличилась на 40%, а экспозиция ритонавира изменилась незначительно (- 11%).

Приём левоцетиризина с пищей не снижает степени его всасывания, однако снижает скорость всасывания.

У чувствительных пациентов одновременный приём цетиризина или левоцетиризина с алкоголем или с другими средствами, тормозящими функцию ЦНС, может *усилить их влияние на центральную нервную систему* (снизить концентрацию внимания, производительность труда, привести к сонливости), хотя не доказано, что рацемат цетиризина потенцирует эффект алкоголя.

Антигистаминные средства оказывают ингибирующее влияние на реакцию при проведении кожных аллергических тестов, поэтому лечение должно быть прервано за три дня до проведения таких тестов.

BIOFARM Sp. z o.o.
60-198 Poznań, ul. Walbrzyska 13
Tel. 061-66-51-500. Fax 0-61-66-51-505
(14) ident. 008020300

8099 - 2016

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Условия и срок хранения

Не применять лекарственное средство по истечении его срока годности.
Необходимо хранить в недоступном для детей месте.
Хранить в оригинальной упаковке при температуре ниже 25°C, хранить в защищенном от света месте.
Срок хранения – три года от даты производства.

Условия отпуска

Отпускается без рецепта.

Упаковка

Коробочка, содержащая 7 или 28 таблеток, покрытых оболочкой, в блистерах из Ал/Ал по 7 таблеток в каждом, и листок-вкладыш.

Информация о производителе

БИОФАРМ®ООО,
60-198 Познань,
ул. Валбжиска 13,
Польша
Тел. +48 61 66-51-500