

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалиста)
по медицинскому применению препарата
ЛОРДЕС
(LORDES)

Торговое название: Лордес (Lordes)

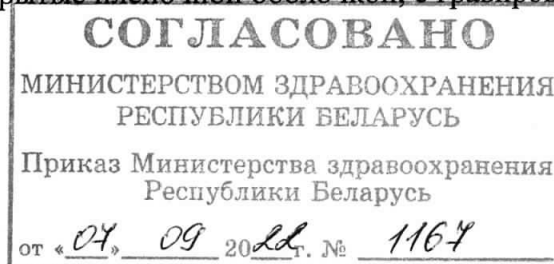
Международное непатентованное наименование (МНН): Дезлоратадин

Описание

Синие круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой Nobel () на 1 стороне

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой



Состав

1 таблетка содержит: дезлоратадин 5 мг; вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая РН102, крахмал кукурузный, тальк, Опадрай II синий 85F20578 (поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль (Е 1451), титана диоксид (Е171), тальк (Е 553 b), FD & С синий # алюминий лак (Е132), железа оксид желтый (Е 172)).

Фармакотерапевтическая группа: антигистаминные средства для системного применения. *Код АТХ:* R06AX27.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дезлоратадин является неседативным, длительно действующим антагонистом гистамина с селективной периферической активностью антагониста H₁-рецептора, является первичным активным метаболитом лоратадина. После перорального введения, дезлоратадин селективно блокирует периферические гистаминовые H₁-рецепторы, так как вещество не проникает через гематоэнцефалический барьер.

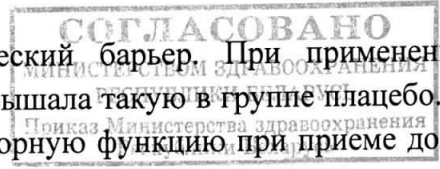
Дезлоратадин продемонстрировал противоаллергические свойства в исследованиях *in vitro*. К ним относятся ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-6, IL-8 и IL-13 из тучных клеток/базофилов, а также подавляет экспрессию молекул адгезии, таких как Р-селектин на эндотелиальных клетках. Клиническая значимость этих наблюдений нуждается в дальнейшем подтверждении.

Клиническая эффективность и безопасность

Есть данные о ежедневном применении дезлоратадина в дозе 20 мг в течение 14 дней, которое не сопровождалось статистически достоверными клинически значимыми изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. В ходе исследования применение дезлоратадина 45 мг/сутки (в 9 раз выше терапевтической дозы) в течение 10 дней не вызывало удлинения интервала QT.

Никаких клинически значимых изменений концентрации дезлоратадина в плазме не наблюдалось в мультидозовом исследовании кетоконазола и эритромицина.

8366 - 2017



Дезлоратадин не проникает через гематоэнцефалический барьер. При применении рекомендованной дозы 5 мг частота сонливости не превышала такую в группе плацебо. В ходе исследований дезлоратадин не влиял на психомоторную функцию при приеме дозы до 7,5 мг. В исследовании однократной дозы, проведенном у взрослых, дезлоратадин в дозе 5 мг не влиял на стандартные показатели летных характеристик, включая обострение субъективной сонливости или задачи, связанные с полетом.

В клинических фармакологических испытаниях совместное введение с алкоголем не увеличивало вызванное алкоголем ухудшение производительности или увеличение сонливости. Не было обнаружено существенных различий в результатах психомоторного теста между группами дезлоратадина и плацебо, независимо от того, вводились ли они отдельно или с алкоголем.

У пациентов с аллергическим ринитом дезлоратадин был эффективен при снятии таких симптомов, как чихание, выделения из носа и зуд, а также зуд глаз, слезотечение и покраснение, а также зуд неба. Дезлоратадин эффективно контролировал симптомы в течение 24 часов.

Детская популяция

Эффективность таблеток дезлоратадина не была четко продемонстрирована в исследованиях с пациентами подросткового возраста от 12 до 17 лет.

В дополнение к установленным классификациям сезонный и многолетний, аллергический ринит может также классифицироваться как интермиттирующий аллергический ринит и персистирующий аллергический ринит в зависимости от продолжительности симптомов. Интермиттирующий аллергический ринит определяется как наличие симптомов менее 4 дней в неделю или менее 4 недель. Персистирующий аллергический ринит определяется как наличие симптомов в течение 4 дней или более в неделю и в течение более 4 недель.

Дезлоратадин был эффективен в облегчении течения сезонного аллергического ринита, как показано в общем опроснике качества жизни рино-конъюнктивита. Наибольшее улучшение наблюдалось в областях практических проблем и повседневной деятельности, ограниченной симптомами.

Хроническая идиопатическая крапивница была изучена как клиническая модель для крапивницы, поскольку основная патофизиология схожа, независимо от этиологии, и так как хронические пациенты могут быть легче набраны проспективно. Поскольку высвобождение гистамина является причинным фактором при всех заболеваниях крапивницы, ожидается, что дезлоратадин будет эффективным средством для облегчения симптомов при других заболеваниях крапивницы, в дополнение к хронической идиопатической крапивнице, как указано в клинических руководствах.

В двух плацебо-контролируемых шестинедельных исследованиях с пациентами с хронической идиопатической крапивницей дезлоратадин был эффективен в уменьшении зуда и уменьшении размера и количества сыпи к концу первого интервала дозирования. В каждом испытании эффекты сохранялись в течение 24-часового интервала дозирования. Как и в других исследованиях антигистаминных препаратов при хронической идиопатической крапивнице, было исключено меньшинство пациентов, которые были определены как не реагирующие на антигистаминные препараты. Улучшение зуда более чем на 50% наблюдалось у 55% пациентов, получавших дезлоратадин, по сравнению с 19% пациентов, получавших плацебо. Лечение дезлоратадином также значительно уменьшало влияние на сон и дневную функцию, что измерялось по четырехбалльной шкале, используемой для оценки этих переменных.

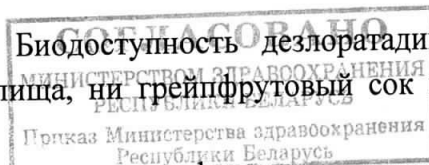
Фармакокинетика

Всасывание

Дезлоратадин определяется в плазме через 30 минут после приема препарата. Дезлоратадин хорошо абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме через 3 часа; период полувыведения из плазмы составляет 27 часов. Степень кумуляции дезлоратадина соответствует его периоду полувыведения (примерно 27 часов), что дает

8366 - 2017

возможность назначать препарат один раз в сутки. Биодоступность дезлоратадина пропорциональна дозе в интервале 5 мг – 20 мг. Ни пища, ни грейпфрутовый сок не влияли на биодоступность (C_{max} и AUC) дезлоратадина.



В фармакокинетических исследованиях, в которых демографические данные добровольцев были сопоставимы с таковыми пациентов с сезонным аллергическим ринитом из генеральной популяции, у 4% испытуемых наблюдались более высокие концентрации дезлоратадина. Эта доля может варьировать в зависимости от этнического происхождения людей. Максимальная концентрация дезлоратадина была приблизительно в 3 раза больше в течение 7 часов с терминальной фазой полувыведения около 89 часов. Профиль безопасности этих субъектов не отличается от профиля генеральной популяции.

Распределение

Дезлоратадин умеренно связывается с белками плазмы на 83-87%. При приеме разовой дозы 5 мг – 20 мг дезлоратадина на протяжении 14 дней не выявлено клинически значимой кумуляции препарата.

Биотрансформация

Дезлоратадин (основной метаболит лоратадина) экстенсивно метаболизируется в 3-гидроксидезлоратадин, активный метаболит, который впоследствии соединяется с глюкуроновой кислотой. Данные клинических исследований показывают, что часть общей популяции людей имеет пониженную способность образовывать 3-гидроксидезлоратадин, так называемые бедные метаболитаторы дезлоратадина.

Фермент, отвечающий за метаболизм дезлоратадина, пока не известен, поэтому нельзя полностью исключать взаимодействия с некоторыми лекарственными средствами. Результаты *in vivo* показали, что дезлоратадин не угнетает CYP3A4, а исследования *in vitro* показали, что препарат не угнетает CYP2D6 и не является ни субстратом, ни ингибитором Р-гликопротеина. Ни пища, ни грейпфрутовый сок не влияли на биодоступность (C_{max} и AUC) дезлоратадина.

Выведение

Балансовые исследования показали, что выводилось 87% дозы 14С-дезлоратадина, которые равномерно распределялись в моче и кале в виде продуктов метаболизма. Анализ 3-гидроксидезлоратадина в плазме показал аналогичные значения T_{max} и периода полувыведения по сравнению с дезлоратадином.

В однократном испытании с использованием дозы 7,5 мг дезлоратадина не было никакого влияния пищи (высокожирный высококалорийный завтрак) на фармакокинетику дезлоратадина. В другом исследовании сок грейпфрута не оказывал влияния на фармакокинетику дезлоратадина.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетику дезлоратадина у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) сравнивали с фармакокинетикой у здоровых добровольцев при применении однократных и многократных доз. В исследовании при применении однократной дозы воздействие дезлоратадина было примерно в 2 и 2,5 раза выше у пациентов с легкой или средней и тяжелой ХПН, соответственно, чем у здоровых добровольцев. В исследовании при применении многократных доз равновесное состояние было достигнуто через 11 дней, и по сравнению со здоровыми добровольцами воздействие дезлоратадина было около в 1,5 раза выше у пациентов с легкой или средней ХПН и около в 2,5 раза выше у пациентов с тяжелой ХПН. В обоих исследованиях изменения в экспозиции (AUC и C_{max}) дезлоратадина и 3-гидроксидезлоратадина не были клинически значимыми.

8366 - 2017

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью AUC была больше в 2,4 раза по сравнению с данными у здоровых добровольцев. Общий клиренс дезлоратадина при пероральном приеме у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью составлял 37%, 36% и 28% от такового у здоровых добровольцев соответственно. Отмечалось увеличение среднего $T_{1/2}$ дезлоратадина у пациентов с печеночной недостаточностью. C_{max} и AUC 3-гидроксидезлоратадина у пациентов с печеночной недостаточностью не отличались от показателей у людей с нормальной функцией печени.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (≥ 65 лет, $n=17$) после введения нескольких доз таблеток дезлоратадина средние значения C_{max} и AUC дезлоратадина были на 20% больше, чем у пациентов, которые были моложе (< 65 лет). Общий клиренс с учетом массы тела был похож между двумя возрастными группами. Среднее значение периода полувыведения из плазмы дезлоратадина было 33,7 ч у пациентов ≥ 65 лет. Фармакокинетика 3-гидроксидезлоратадина у пациентов пожилого возраста не отличалась существенно по сравнению с таковой у молодых пациентов. Поэтому корректировка дозы у пожилых пациентов не рекомендуется.

Доклинические данные безопасности

Дезлоратадин является основным активным метаболитом лоратадина. Доклинические исследования, проведенные с дезлоратадином и лоратадином, показали, что нет качественных или количественных различий в профиле токсичности дезлоратадина и лоратадина при сопоставимых уровнях воздействия дезлоратадина.

Доклинические данные по дезлоратадину не выявили особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности при повторных дозах, генотоксичности и токсичности для репродукции. Отсутствие канцерогенного потенциала было продемонстрировано в исследованиях, проведенных с дезлоратадином и лоратадином.

Показания к применению

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

- аллергическим ринитом;
- крапивницей.

Способ применения и дозирование

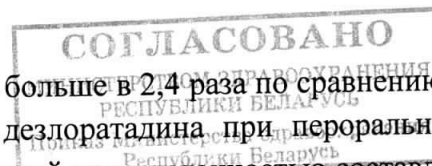
Взрослые и подростки (12 лет и старше): по 1 таблетке 5 мг один раз в день независимо от приема пищи.

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 более 4 дней в неделю или более 4 недель) необходимо продолжать лечение на протяжении всего периода контакта с аллергеном.

У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Клинические исследования дезлоратадина не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить особенности дозирования у них



8366 - 2017

по сравнению с молодыми пациентами. Клинический опыт не выявил различий между пожилыми и молодыми пациентами. В целом подбор дозы для пожилого пациента должен проводиться с осторожностью, учитывая большую частоту снижения функций печени, почек или сердца и наличие сопутствующих заболеваний или другой лекарственной терапии.

Существует ограниченная информация о клинической эффективности назначения дезлоратадина подросткам от 12 до 17 лет.

Безопасность и эффективность дезлоратадина у детей в возрасте до 12 лет не установлены.

Побочное действие

В клинических испытаниях в рамках показаний, включающих аллергический ринит и хроническую идиопатическую крапивницу, при рекомендуемой ежедневной дозе 5 мг, нежелательные эффекты были зарегистрированы в группе дезлоратадина у 3% пациентов, что было больше числа пациентов с нежелательными эффектами в группе плацебо. Самыми распространенными неблагоприятными явлениями были повышенная утомляемость (1,2%), сухость во рту (0,8%) и головная боль (0,6%).

Применение у детей:

В клиническом исследовании с 578 несовершеннолетними пациентами от 12 до 17 лет наиболее часто встречающимся нежелательным эффектом была головная боль; это наблюдалось у 5,9% пациентов, получающих дезлоратадин и 6,9% пациентов, получающих плацебо.

Частота нежелательных эффектов, о которых получена информация из клинических исследований по сравнению с плацебо, а также из постмаркетингового периода, приведена в таблице. Оценка частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10\,000$).

Система органов	Частота	Наблюдаемые нежелательные эффекты
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Не известно	Повышенный аппетит
Психические нарушения	Очень редко Не известно	Галлюцинации Абнормальное поведение, агрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Очень редко	Головная боль Головокружение, сонливость, бессонница, психомоторная гиперактивность, судороги
Нарушения со стороны сердца	Очень редко Не известно	тахикардия, сердцебиение удлинение интервала QT
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто Очень редко	Сухость во рту Боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея
Нарушения со стороны печени	Очень редко Не известно	Повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня билирубина, гепатит Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Не известно	Фоточувствительность
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень редко	Миалгия
Общие нарушения	Часто	Утомляемость

8366 - 2017

	Очень редко	Реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, ангионевротический отек, диспноэ, зуд, сыпь, крапивница)
	Не известно	Астения
Исследования	Не известно	Увеличение массы тела

Педиатрическая популяция

Другие нежелательные эффекты, о которых сообщалось в постмаркетинговый период у педиатрических пациентов с неизвестной частотой, включали удлинение интервала QT, аритмию, брадикардию, ненормальное поведение и агрессию.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лоратадину и другим ингредиентам препарата;
- период беременности и лактации;
- детский возраст до 12 лет.

Меры предосторожности

Требуется осторожность при применении препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Дезлоратадин следует назначать с осторожностью пациентам с судорогами, имеющим судороги в медицинской или семейной истории, и главным образом маленьким детям, которые более подвержены развитию новых судорог при лечении дезлоратадином. Медицинские работники могут рассмотреть вопрос о прекращении применения дезлоратадина у пациентов, которые испытывают приступ во время лечения.

В клинических исследованиях при назначении дезлоратадина в дозе 20 мг в течение 14 дней не отмечали статистически или клинически значимых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В клинико-фармакологическом исследовании применение дезлоратадина в дозе 45 мг/день (в 9 раз выше терапевтической) в течение 10 дней не вызывало удлинения интервала QT на ЭКГ. При применении препарата в рекомендуемой дозе 5 мг частота сонливости не превышала таковую в группе плацебо. В клинических исследованиях дезлоратадин не влиял на психомоторную функцию в дозе 7,5 мг.

Эффективность и безопасность применения таблетированной формы дезлоратадина у детей в возрасте до 12 лет окончательно не изучены.

В состав лекарственного препарата входит краситель Е 132, который может вызывать аллергические реакции.

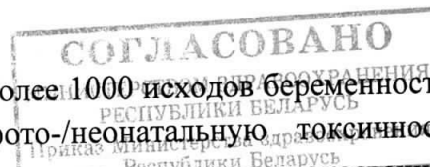
Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

На основе клинических испытаний установлено, что дезлоратадин не оказывает никакого влияния или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Пациенты должны быть проинформированы, что большинство людей не испытывают сонливости. Тем не менее, есть индивидуальные различия в ответе на все лекарственные средства, поэтому пациентам рекомендуется не заниматься деятельностью, требующей умственного напряжения, такой как вождение автомобиля или управление другими механизмами, до тех пор, пока они не установят собственный опыт на лекарственное средство.

Применение в период беременности и лактации

8366 - 2017



Большое количество данных о беременных женщинах (более 1000 исходов беременности) не указывают ни на деформационную, ни на фото-/неонатальную токсичность дезлоратадина. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные воздействия в отношении репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности, желательно избегать использования дезлоратадина во время беременности

Дезлоратадин был выявлен у детей, находящихся на грудном вскармливании матерями, получавшими лечение. Влияние дезлоратадина на новорожденных/младенцев неизвестно. Необходимо принять решение о том, следует ли прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии дезлоратадином, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Данные о влиянии дезлоратадина на мужскую или женскую фертильность отсутствуют.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

В клинических исследованиях дезлоратадина клинически значимых признаков взаимодействия с эритромицином и кетоконазолом не установлено.

Дезлоратадин не усиливает негативное действие алкоголя на психомоторную функцию.

Тем не менее, были зарегистрированы случаи непереносимости алкоголя и интоксикации во время применения препарата. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме алкоголя.

Применение у детей

Исследования взаимодействия проводились только для взрослых.

Передозировка

Во время постмаркетингового наблюдения установлено, что неблагоприятные реакции, связанные с передозировкой, аналогичны тем, которые выявлены на фоне терапевтических доз, но величина эффектов, может быть больше.

Симптомы

Во время клинических испытаний многократных доз, когда вводили до 45 мг дезлоратадина (девять клинических доз), никаких клинически значимых эффектов не наблюдалось.

Лечение

В случае передозировки рекомендуются стандартные меры для удаления невсосавшегося активного вещества, симптоматическая и поддерживающая терапия.

Дезлоратадин не удаляется с помощью гемодиализа; не известно также, удаляется ли он путем перитонеального диализа.

Педиатрическая популяция

Во время постмаркетингового наблюдения было установлено, что неблагоприятные эффекты, связанные с передозировкой, аналогичны тем, которые были выявлены на фоне применения терапевтических доз, но величина эффектов, может быть больше.

Условия хранения и срок годности

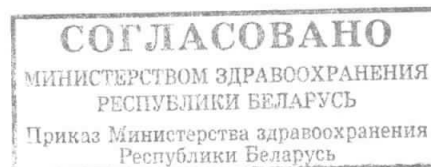
Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности 3 года. Не использовать после окончания срока годности.

НД РБ

Условия отпуска из аптек 8366 - 2017
Без рецепта.



Упаковка

Таблетки 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, в блистерах из ПВХ/ПВДХ-алюминия по 10 таблеток в блистер, 1, 2 или 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Информация о производителе (заявителе)

Владелец лицензии: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., квартал Сарай, ул. Доктора Аднана Бююкдениза, 14, р-н Умрание, г. Стамбул, Турция.

Производитель: Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш., г. Дюздже, д. Санджаклар, ул. Эски Акчакоджа, 299, Турция.