

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЛЕРГІНОЛ ПЛЮС®
(ALLERGINOL PLUS)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст, левоцетиризину дигідрохлорид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить монтелукасту натрію 10,5 мг, що еквівалентно монтелукасту 10 мг, та левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, опадрай білий (поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, двоопуклі таблетки округлої форми, вкриті плівковою оболонкою, гладкі з обох сторін.

Фармакотерапевтична група.

Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03DC03.

Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06AE09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Монтелукаст.

Цистеїнілові лейкотрієни (LTC₄, LTD₄, LTE₄) є потужними ейкозаноїдами запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі мастоцитами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв'язуються з цистеїнілолейкотрієновими рецепторами (CysLT), присутніми в дихальних шляхах людини (включаючи міоцити гладкої мускулатури та макрофаги), та іншими клітинами прозапалення (включаючи еозинофіли та деякі мієлоїдні стовбурові клітини). CysLT мають відношення до патофізіології астми та алергічного риніту. При астмі лейкотрієноопосередковані ефекти викликають бронхоспазм, виділення мокротиння, підвищують проникність судин і збільшують кількість еозинофілів. При алергічному риніті після експозиції з алергеном CysLT вивільняється з носової слизової оболонки під час реакцій гіперчутливості та проявляється симптомами алергічного риніту. При інтраназальній пробі з CysLT було продемонстровано збільшення резистентності повітроносних носових шляхів та симптомів назальної обструкції.

Монтелукаст натрію є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується із CysLT₁-рецепторами. Монтелукаст пригнічує фізіологічну дію LTD₄ на CysLT₁-рецепторах, не виявляючи спорідненість до рецепторів.

Левоцетиризину гідрохлорид.

Левоцетиризин, R-енантіомер цетиризину, – це потужний та селективний антагоніст периферійних H₁-гістамінових рецепторів. Дослідження властивостей зв'язуватися показали високу спорідненість левоцетиризину до H₁-гістамінових рецепторів людини (K_i=3,2 нмоль/л). Спорідненість до H₁-гістамінових рецепторів у левоцетиризину у 2 рази вища, ніж у цетиризину (K_i=6,3 нмоль/л). Левоцетиризин дисоціює від H₁-гістамінових рецепторів з періодом напіввиведення 115 хвилин ± 38 хвилин. Після одноразового прийому левоцетиризину зайнятість рецепторів складає 90 % через 4 години і 57 % через 24 години. В

плацебо-контрольованих випробуваннях із застосуванням моделі камери стимуляції алергічної реакції левоцетиризину в дозі 5 мг починав пригнічувати симптоми алергії на пилок через 1 годину після прийому препарату. Дослідження *in vitro* (камера Бойдена та методи «клітинних шарів») показали, що левоцетиризин пригнічує активність індукованої еотаксином трансендотеліальної міграції еозинофілів у клітинах шкіри та легень. Фармакодинамічні дослідження *in vivo* (метод «шкірних камер») продемонстрували три основні інгібуючі ефекти левоцетиризину в дозі 5 мг в перші 6 годин після контакту з пилком у порівнянні з плацебо у 14 дорослих пацієнтів: пригнічення викиду VCAM-1 (молекули адгезії судинного ендотелію I типу), зміни судинної проникності та зменшення активності еозинофілів. Дослідження показали, що активність левоцетиризину в половині дози порівнянна з активністю цетиризину як на шкірі, так і на слизовій оболонці носа. Взаємозв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки левоцетиризину в дозі 5 мг подібний до схеми пригнічення індукованої гістаміном реакції по типу «цвітіння» цетиризином в дозі 10 мг. Так само, як і у цетиризином, дія відносно індукованих гістаміном шкірних реакцій не залежить від плазмових концентрацій. Дані ЕКГ не показали відповідного впливу левоцетиризину на інтервал QT.

Фармакокінетика.

Монтелукаст.

Всмоктування. У дорослих при прийомі натщесерце препарату в дозі 10 мг середня пікова концентрація C_{max} у плазмі крові досягається через 3-4 години (T_{max}). Середня біодоступність при пероральному застосуванні становить 64 %. Прийом звичайної їжі вранці не впливає на C_{max} у плазмі крові, яка досягається через 2 години. Безпечність та ефективність монтелукасту для хворих на астму були продемонстровані під час клінічних досліджень при прийомі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в дозі 10 мг ввечері, незалежно від прийому їжі. Безпечність монтелукасту для хворих на астму також була продемонстрована під час клінічних досліджень при прийомі жувальних таблеток в дозі 4 мг ввечері, незалежно від прийому їжі. Безпечність та ефективність монтелукасту для хворих на сезонний алергічний риніт були продемонстровані під час клінічних досліджень при прийомі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в дозі 10 мг вранці або ввечері, незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Понад 99 % монтелукасту зв'язується з білками плазми. Обсяг розподілу монтелукасту в рівноважному стані в середньому становить від 8 до 11 літрів. Під час досліджень на пацюках проходження позначеного радіоізотопом монтелукасту через гематоенцефалічний бар'єр було мінімальним. У всіх інших тварин концентрації позначеного радіоізотопом матеріалу через 24 години після застосування дози також виявилися мінімальними.

Метаболізм. Монтелукаст активно метаболізується. У дослідженнях з терапевтичними дозами концентрації метаболітів монтелукасту у стаціонарному стані плазми крові в дорослих і пацієнтів дитячого віку не визначаються.

Під час досліджень *in vitro* з використанням мікросом печінки людини доведено, що цитохроми P450 3A4 і 2C9 беруть участь у метаболізмі монтелукасту. Клінічні дослідження ефектів відомих інгібіторів цитохромів P450 3A4 (наприклад, кетоконазол, еритроміцин) або 2C9 (наприклад, флуконазол) на фармакокінетику монтелукасту не проводились. Результати подальших досліджень *in vitro* мікросом печінки людини свідчать, що в терапевтичних концентраціях монтелукаст не пригнічує цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 і 2D6. Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є потужним інгібітором цитохрому P450 2C8; однак дані, отримані після проведення клінічного дослідження медикаментозної взаємодії із застосуванням монтелукасту та росиглітазону (маркерний субстрат лікарських засобів спершу був метаболізований цитохромом CYP2C8), показали, що монтелукаст не пригнічує CYP2C8

in vitro, а тому не повинен змінювати процес метаболізму лікарських засобів, що метаболізуються цим ферментом.

Виведення. Кліренс монтелукасту з плазми здорових дорослих у середньому становить 45 мл/хв. Після застосування пероральної дози міченого ізотопом монтелукасту було встановлено, що 86 % виводиться з калом протягом 5 днів і менш ніж 0,2 % – із сечею. У сукупності з біодоступністю монтелукасту при пероральному прийомі цей факт вказує на те, що його метаболіти майже повністю виводяться з жовчю. Середній період напіввиведення монтелукасту з плазми у молодих здорових людей складає від 2,7 до 5,5 години. Фармакокінетика монтелукасту зберігає лінійний характер при прийомі пероральних доз до 50 мг. При прийомі 10 мг монтелукасту один раз на день спостерігається невелика кумуляція (14 %) активної речовини в плазмі.

Левоцетиризину гідрохлорид.

Фармакокінетика левоцетиризину лінійна, незалежна від дози і часу та має незначну варіативність у різних пацієнтів.

Всмоктування. Левоцетиризин після перорального введення швидко та інтенсивно поглинається. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 0,9 години після прийому. Рівноважні концентрації досягаються через 2 дні. C_{max} становить 270 нг/мл після одноразового застосування і 308 нг/мл – після повторного застосування у дозі 5 мг відповідно.

Ступінь всмоктування препарату не залежить від дози та не змінюється з прийомом їжі, але максимальна концентрація препарату зменшується та досягає свого максимального значення пізніше.

Розподіл. Відсутня інформація щодо розподілу левоцетиризину в тканинах людини, а також щодо проникнення левоцетиризину крізь гематоенцефалічний бар'єр. Левоцетиризин на 90 % зв'язується з білками плазми. Розподілення левоцетиризину обмежене, оскільки об'єм розподілення складає 0,4 л/кг.

Біотрансформація. В організмі людини метаболізму піддається близько 14 % левоцетиризину, тому відмінності внаслідок генетичного поліморфізму або одночасного застосування інгібіторів ферментів мають бути незначними. Процес метаболізму включає ароматичну оксидацію, N- та O-деалкілювання і сполучення з таурином. Деалкілювання, в першу чергу, відбувається за участю CYP 3A4, тоді як у процесі ароматичної оксидації беруть участь численні та (або) невизначені ізоформи CYP. Левоцетиризин не впливає на активність цитохромних ізоферментів CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 у концентраціях, що значно перевищують максимальні, після прийняття дози 5 мг перорально. Враховуючи низький ступінь метаболізму та відсутність здатності до пригнічення метаболізму, взаємодія левоцетиризину з іншими речовинами малоімовірна.

Виведення. Період напіввиведення препарату з плазми крові у дорослих становить $7,9 \pm 1,9$ години. Середній загальний кліренс складає 0,63 мл/хв/кг. В основному виведення левоцетиризину та його метаболітів з організму відбувається із сечею (виводиться в середньому 85,4 % отриманої дози препарату). З фекаліями виводиться лише 12,9 % застосованої дози. Екскреція левоцетиризину відбувається в основному за рахунок клубочкової фільтрації та активної каналцевої секреції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для зменшення симптомів, пов'язаних із сезонним та цілорічним алергічним ринітом, а також ринітом у хворих на бронхіальну астму.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до монтелукасту натрію, левоцетиризину або цетиризину, а також до інших компонентів препарату. Препарат також протипоказаний при тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв); при тяжкій спадковій непереносимості галактози, дефіциті ферменту лактози або порушеннях засвоєння глюкози і галактози. Дитячий вік до 15 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Монтелукаст.

При дослідженні взаємодії між лікарськими засобами рекомендована клінічна доза монтелукасту не мала значного клінічного впливу на фармакокінетику таких препаратів: теофілін, преднізолон, пероральні контрацептиви (норетидрон 1 мг/етилестрадіол 35 мг), терфенадин, дигоксин та варфарин. Попри відсутність специфічних досліджень медикаментозних взаємодій з монтелукастом, у ряді досліджень даний лікарський засіб застосовували одночасно з багатьма традиційно призначуваними препаратами, при чому будь-яких клінічно значущих взаємодій не виявлено. До таких препаратів належать гормони щитоподібної залози, заспокійливі та снодійні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, бензодіазепіни та протинабрякові засоби.

У пацієнтів, що одночасно приймали фенобарбітал, який стимулює печінковий метаболізм, площа під кривою «концентрація–час» (AUC) для монтелукасту після прийому разової дози в 10 мг знижувалась приблизно на 40 %. Однак, корегування дози монтелукасту не рекомендовано. Одночасне застосування монтелукасту з потужними інгібіторами цитохрому P450, такими як фенобарбітал або рифампін, слід проводити під належним клінічним контролем.

Левоцетиризину гідрохлорид.

Дані *in vitro* вказують на те, що левоцетиризин не призводить до фармакокінетичних взаємодій шляхом інгібування або стимулювання ферментів печінки, які метаболізують препарат. Досліджень взаємодії лікарських засобів з левоцетиризином *in vivo* не проводилося. Дослідження фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів, проведені з використанням рацемічного цетиризину, показали, що цетиризин не взаємодіє з антипірином, псевдофедриним, еритроміцином, кетоконазолом та циметидином. Невелике зниження кліренсу цетиризину (16 %) було виявлено при прийомі 400 мг теофіліну. Існує імовірність того, що більші дози теофіліну можуть посилити цей ефект. Ритонавір підвищував рівень концентрації цетиризину в плазмі приблизно на 42 %, період напіввиведення – на 53 %, а також знижував кліренс цетиризину на 29 %. Розподіл ритонавіру при одночасному застосуванні цетиризину не змінювався.

Особливості застосування.

Монтелукаст.

Монтелукаст не призначають для зняття бронхоспазмів при гострих астматичних нападах, включаючи астматичний статус. Пацієнтам слід порекомендувати, у разі таких нападів, застосовувати відповідні лікувальні засоби. Терапію монтелукастом можна продовжувати під час гострих нападів астми. Не слід різко замінювати монтелукастом терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдними препаратами; дозу інгаляційних кортикостероїдів можна поступово знизити під наглядом лікаря.

Не слід застосовувати монтелукаст як монотерапію для усунення бронхоспазмів, індукованих фізичними навантаженнями. Якщо виникають гострі напади астми після фізичного навантаження, пацієнтам слід продовжувати застосовувати в звичайному режимі інгаляційні

β-агоністи як профілактичні засоби та мати при собі інгаляційні β-агоністи короткої дії для екстреної допомоги.

Лікування монтелукастом не дозволяє пацієнтам з аспіринозалежною астмою застосовувати аспірин чи інші нестероїдні протизапальні препарати.

Еозинофілія. У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують монтелукаст, може спостерігатись системна еозинофілія, іноді з клінічними проявами васкуліту, так званий синдром Черджа–Стросса, лікування якого проводиться за допомогою системної кортикостероїдної терапії. Такі випадки зазвичай були пов'язані зі зменшенням дози пероральних кортикостероїдних препаратів.

Жодних відмінностей щодо безпечності та ефективності препарату для літніх пацієнтів та більш молодих встановлено не було, хоча не можна виключити підвищеної чутливості до препарату в деяких літніх пацієнтів.

Оскільки монтелукаст переважно виводиться із жовчю, пацієнтам з печінковою недостатністю слід з обережністю призначати цей комбінований препарат.

Левоцетиризину гідрохлорид

Під час застосування препарату слід утримуватись від вживання алкоголю. Препарат не рекомендований пацієнтам при тяжкій спадковій непереносимості галактози, дефіциті ферменту лактози або порушеннях засвоєння глюкози і галактози.

Клінічні дослідження левоцетиризину щодо кожного затвердженого показання до застосування не проводилися на достатній кількості пацієнтів віком від 65 років, щоб можна було встановити, чи мають вони іншу реакцію на препарат у порівнянні з молодшими пацієнтами. Під час інших клінічних досліджень також не відмічалось жодних відмінностей між молодими пацієнтами та пацієнтами похилого віку щодо реакції на препарат. Загалом, літнім пацієнтам препарат слід призначати з обережністю і починати лікування з найменших доз, враховуючи більшу частоту випадків зниженої функції печінки, нирок або серця, а також супутні хвороби або застосування інших препаратів.

Оскільки левоцетиризин виводиться переважно із сечею, пацієнти з нирковою недостатністю можуть потребувати корекції режиму дозування. У таких пацієнтів цей комбінований препарат слід застосовувати з обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки належних та добре контрольованих досліджень з безпеки прийому монтелукасту або левоцетиризину в період вагітності не проводилось, застосування даної комбінації для вагітних жінок протипоказане.

Період годування груддю.

Оскільки левоцетиризин виділяється у грудне молоко, застосування цієї комбінації у період годування груддю не рекомендоване.

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

В деяких клінічних дослідженнях повідомлялося про випадки сонливості, втоми та астенії у деяких пацієнтів, що проходили терапію левоцетиризином. Тому під час прийому левоцетиризину слід утримуватися від небезпечної діяльності, що потребує повноти уваги та координації рухів, а саме роботи з механізмами або керування транспортними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим і дітям віком від 15 років призначають по 1 таблетці один раз на добу ввечері, незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтають цілими не розжовуючи. Курс лікування – 14 днів.

Діти.

Препарат застосовують дітям від 15 років.

Передозування.

Дані про передозування цього комбінованого препарату відсутні. Однак повідомлялося про випадки передозування окремими речовинами.

Монтелукаст.

При постмаркетинговому застосуванні та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування монтелукастом. У звітах повідомлялося про прийом препарату дорослими й дітьми в дозах, що перевищують 1000 мг. Отримані клінічні і лабораторні дані відповідали профілю безпеки для дорослих пацієнтів і дітей. В більшості повідомлень про випадки передозування ніяких небажаних явищ не спостерігалось. Найчастіше спостерігалися побічні ефекти, що відповідали профілю безпеки монтелукасту та включали біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність. Невідомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Лікування – симптоматичне.

Левоцетиризину гідрохлорид.

Симптоми передозування можуть включати сонливість у дорослих та збудження і тривожність у дітей, які змінюються сонливістю. Специфічного антидоту до левоцетиризину не існує. У випадку передозування рекомендують стандартні заходи для виведення неабсорбованого лікарського засобу. Невдовзі після прийому можна зробити промивання шлунка. Гемодіаліз не є ефективним для виведення левоцетиризину.

Лікування – симптоматичне.

Побічні реакції.

Дані про побічні ефекти цього комбінованого препарату відсутні. Однак повідомлялося про побічні ефекти окремих речовин.

Монтелукаст.

До найбільш частих побічних ефектів відносять диспепсію, біль у животі, висипання, запаморочення, головні болі, втому, гарячку, травму, кашель, закладеність носа, грип.

Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговому періоді:

З боку кровоносної і лімфатичної системи: тенденція до посиленої кровоточивості.

З боку імунної системи: реакція гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки.

З боку психіки: порушення сну, в тому числі нічні кошмари, галюцинації, безсоння, дратівливість, гнів, нетерплячість, збудження, включаючи агресивну поведінку або ворожість, тремор, депресії, дуже рідко – суїцидальні наміри та суїцидальна поведінка.

З боку нервової системи: млявість і запаморочення, парестезія/гіпестезія, судомні напади.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння: носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання.

З боку гепатобіліарної системи: у пацієнтів, що приймали монтелукаст, було помічено підвищення рівнів трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), рідкі випадки холестатичного гепатиту, печінковоклітинних порушень гепатоцелюлярного та змішаного генезу. Більшість таких випадків супроводжувалися іншими обтяжуючими факторами, такими як застосування інших лікарських засобів або схильність до хвороби печінки, а саме зловживання алкоголем або гепатит.

З боку шкіри і підшкірних тканин: ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, свербіж, висипання, нодозна вузликова еритема.

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми.

Загальні розлади та місцеві реакції: астенія/втома, відчуття дискомфорту, набряк.

У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом хворих на астму описано виникнення синдрому Черджа–Стросса (СЧС). У поодиноких випадках у пацієнтів з астмою, які отримують монтелукаст, може спостерігатися системна еозинофілія, інколи разом з клінічними проявами васкуліту, так званий синдром Черджа–Стросса.

Левоцетиризину гідрохлорид.

Застосування левоцетиризину для пацієнтів від 12 років було пов'язане з такими побічними ефектами, як сонливість, втома, ринофарингіт, сухість у роті та фарингіт. Серед нечастих побічних ефектів спостерігалась астенія та болі у черевній порожнині. Повідомлялось про поодинокі випадки побічних реакцій, зареєстрованих у постмаркетинговому періоді, а саме:

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

З боку психіки: агресія, збудження, порушення сну, галюцинації, депресія.

З боку нервової системи: судоми, непритомність, тремор, вертиго, дисгевзія.

З боку органів зору: порушення зору.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, тахікардія.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння: задишка.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, стійка медикаментозна еритема, свербіж, висипання, кропив'янка.

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: міальгія.

Результати обстежень: збільшення маси тіла; відхилення функціональних печінкових проб від нормальних значень.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, діарея, блювання, запор, підвищений апетит, гепатит.

З боку нирок: дизурія, затримка сечі.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Упаковка №10 (10x1): 10 таблеток у блістері, 1 блістер у картонній упаковці.

Упаковка №20 (10x2): 10 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бафна Фармасьютікалс Лтд., Індія / Vafna Pharmaceuticals Ltd., India.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

147, Мадгаварам-Ред Хіллс Роуд, Грентліон, Вілідж Вадакараї Ченнаї Таміл Наду IN 600052, Індія / 147, Madhavaram – Redhills Road Grantlyon Village Vadakarai Chennai Tamil Nadu IN 600052, India.

Заявник. СКАН БІОТЕК ЛТД, Індія / SCAN BIOTECH LTD, India.

Місцезнаходження заявника.

Е-4/300, Арера Колоні Екстеншн, 462016, Бхопал, (М.П.) Індія / E-4/300, Arera Colony Extension, 462016, Bhopal, (M.P.) India.