**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению препарата

(информация для специалистов)

**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

**Парлазин® Нео таблетки покрытые оболочкой 5 мг**

**Международное непатентованное название (МНН):** левоцетиризин (levocetirizine)

**2. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Каждая таблетка покрытая оболочкой содержит 5 мг левоцетиризина дигидрохлорида (что соответствует 4,21 мг левоцетиризина).

Вспомогательные вещества с известным эффектом: лактозы моногидрат - 38,95 мг в каждой таблетке покрытой оболочкой.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

**3. ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки покрытые оболочкой.

Белые или почти белые, круглые, умеренно двояковыпуклые таблетки покрытые оболочкой, без или почти без запаха. Гравировка: на одной стороне таблетки - стилизованная буква Е, на другой стороне – номер 281.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

**4.1 Показания к применению**

У взрослых и детей в возрасте от 6 лет для лечения следующих заболеваний:
- аллергический ринит, сезонный, круглогодичный или персистирующий (сенная лихорадка, поллиноз)
- аллергический конъюнктивит
- хроническая идиопатическая крапивница

У детей в возрасте до 6 лет для лечения сезонного аллергического ринита левоцетиризин рекомендуется в форме капель.

**4.2 Способ применения и дозы**

Режим дозирования

*Взрослые, подростки и дети старше 6 лет*

Ежедневная рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка покрытая оболочкой).

Детям в возрасте до 6 лет левоцетиризин рекомендуется в форме капель.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Частоту дозирования следует устанавливать индивидуально в соответствии с функцией почек. В приведенной ниже таблице указаны необходимые изменения дозы. Для использования этой таблицы следует оценить клиренс креатинина у пациента (Clcr) в мл/мин. После определения уровня креатинина сыворотки крови (мкмоль/л) значение Clcr (мл/мин) можно оценить по следующей формуле:

 [140 – *возраст (годы)*] *× вес* (*кг*)

Clcr = ——————————————— (*×*  0,85 *для женщин)*

0,82 *× креатинин сыворотки* (*мкмоль/л*)

Коррекция доз для пациентов с нарушением функции почек:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группа** | **Клиренс креатинина (мл/мин)** | **Доза и частота приема** |
| Нормальная функция почек | GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)80 | по 1 таблетке (5 мг) один раз в день |
| Легкое нарушение функции почек | 50 – 79 | по 1 таблетке (5 мг) один раз в день |
| Умеренное нарушение функции почек | 30 – 49 | по 1 таблетке (5 мг) через день |
| Тяжелое нарушение функции почек | 10-29 | по 1 таблетке (5 мг) каждые 3 дня |
| Конечная стадия заболевания почек – пациенты на диализе | < 10 | Противопоказано |

*Дети с нарушениями функции почек*

Дозу следует устанавливать индивидуально, учитывая клиренс креатинина и массу тела пациента. Отсутствуют специфические данные, касающиеся детей с нарушением функции почек.

*Больные с нарушением функции печени*

При назначении препарата больным с изолированным нарушением функции печени каких-либо изменений дозы не требуется. Пациентам с сочетанным нарушением функции печени и почек рекомендуется уточнение дозы (см. выше раздел "Пациенты с нарушением функции почек").

Способ применения

Таблетки покрытые оболочкой, следует принимать внутрь, глотать целиком, не разжевывая, с небольшим количеством воды; их можно принимать независимо от приема пищи. Суточную дозу рекомендуется принимать за один прием.

***Продолжительность приема препарата***

При интермиттирующем аллергическом рините (наличие симптомов на протяжении менее 4 дней в неделю в течение менее 4 недель подряд) продолжительность курса лечения зависит от вида, длительности и симптомов. После исчезновения симптомов лечение можно прекратить и возобновить при их повторном появлении.

При персистирующем аллергическом рините (с длительностью симптомов на протяжении более 4 дней в неделю в течение более 4 недель) рекомендуется постоянное лечение, пока пациент имеет контакт с аллергенами. В настоящее время имеется клинический опыт применения левоцетиризина в форме таблеток на протяжении 6 месяцев у взрослых с персистирующем аллергическим ринитом.

**4.3 Противопоказания**

* Повышенная чувствительность к левоцетиризину, другим производным пиперазина или любому из вспомогательных компонентов препарата, приведенных в разделе 6.1.
* Противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин).
* Препарат Парлазин® Нео таблетки покрытые оболочкой содержит лактозу, поэтому данный препарат не следует назначать пациентам с галактоземией и с такими редкими наследственными нарушениями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

**4.4 Меры предосторожности при применении**

Назначение препарата Парлазин® Нео таблетки покрытые оболочкой детям в возрасте до
6 лет не рекомендуется, так как данная лекарственная форма не позволяет соответствующим образом уточнить дозу. Детям в возрасте 2-6 лет левоцетиризин рекомендуется в форме капель.

Левоцетиризин не рекомендуется младенцам и детям до 2 лет в связи с недостаточностью данных о применении препарата.

У пациентов с нарушениями функции почек доза должна быть соответствующим образом скорректирована (см. раздел 4.2).

Одновременный прием алкоголя требует осторожности, так как это может вызвать повышенную сонливость (см. раздел 4.5).

Особую осторожность следует проявлять у пациентов с факторами, предрасполагающими к задержке мочи (например, травмы спинного мозга или гиперплазии предстательной железы), так как левоцетиризин может повысить риск задержки мочи.

**4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследований взаимодействий левоцетиризина с другими препаратами проведено не было. Исследования взаимодействий рацемического вещества цетиризина не выявили клинически значимых нежелательных взаимодействий (с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, глипизидом и диазепамом). Небольшое снижение клиренса цетиризина (16%) наблюдалось после многократного введения теофиллина (по 400 мг один раз в день) и цетиризина в разных дозах. В то же время выведение теофиллина не изменялось при одновременном введении цетиризина.

В исследовании с повторными дозами ритонавира (600 мг два раза в сутки) и цетиризина
(10 мг/сутки) было показано, что экспозиция цетиризина повышается примерно на 40%, а диспозиция ритонавира незначительно изменялась (-11%) при совместном применении с цетиризином.

Степень всасывания левоцетиризина не снижается в присутствии пищи, но скорость всасывания снижается.

После окончания лечения уровень левоцетиризина в плазме крови понижается с периодом полувыведения около 8 часов. Аллергические пробы можно вновь проводить спустя три дня после отмены препарата.

**4.6 Фертильность, беременность и грудное вскармливание**

Беременность

Данные клинических исследований левоцетиризина при беременности отсутствуют. Исследования, проведенные на животных, не выявили прямого или опосредованного токсического эффекта на течение беременности, развитие эмбриона или плода. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Следует соблюдать осторожность при назначении этого препарата беременным женщинам.

Грудное вскармливание

Левоцетиризин не следует принимать в период грудного вскармливания, поскольку предполагается, что он может выделяться в грудное молоко.

**4.7 Влияние на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами**

У некоторых пациентов препарат Парлазин® Нео может вызвать сонливость, поэтому лица, имеющие намерение управлять автомобилем, выполнять потенциально опасную деятельность или работать с механизмами, должны учитывать свою реакцию на препарат.

**4.8 Побочное действие**

*Данные клинических испытаний*

В клинических испытаниях побочные реакции наблюдались у 14,7% пациентов, получавших левоцетиризин 5 мг, по сравнению с 11,3% пациентов группы плацебо. 95% этих побочных реакций были слабыми или умеренными.

По результатам терапевтических исследований с левоцетиризином 5 мг 0,7% (4/538) пациентов выбыли из исследования в связи с побочными реакциями, что было сопоставимо с частотой в группе плацебо - 0,8% (3/382).

В клинических терапевтических исследованиях левоцетиризина в дозе 5 мг/сутки приняло участие в общей сложности 538 пациентов. В обобщенных данных по безопасности этого препарата приводятся следующие частые побочные реакции:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Побочная реакция** | **Плацебо****(n = 382)** | **Левоцетиризин****(n = 538)** |
| Головная боль  | 2,9 % | 2,4 % |
| Сонливость  | 1,3 % | 5,6 % |
| Сухость во рту | 1,3 % | 2,6% |
| Усталость  | 0,5 % | 1,5 % |
| Астения | 1.3% | 1,1% |

Хотя сонливость чаще наблюдалась в группе пациентов, получавших левоцетиризин, по сравнению с группой плацебо она носила легкий или умеренный характер.

Кроме приведенных выше побочных реакций, нечасто наблюдали боль в животе.

Опыт применения в постмаркетинговом периоде

*Нарушения со стороны иммунной системы*

повышенная чувствительность, анафилактические реакции, ангионевротический отек (отек Квинке)

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

повышение аппетита

*Нарушения психики*

тревожное состояние, агрессивность, ажитация, галлюцинации, депрессия, бессонница, суицидальные мысли

*Нарушения со стороны нервной системы*

конвульсии, тромбоз синусов, парестезия, вертиго, головокружение, обморок, тремор, нарушение вкусового восприятия

*Нарушения со стороны органа зрения*

воспаление, нарушения зрения, нечеткость зрения

*Нарушения со стороны сердца*

стенокардия, сильное сердцебиение, тахикардия

*Нарушения со стороны сосудов*

тромбоз яремной вены

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

усиление ринита, респираторный дистресс

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

желудочно-кишечные расстройства, тошнота, рвота, нарушение функциональных печеночных проб

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

гепатит

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

ангионевротический отек, фиксированная токсидермия, зуд, кожная сыпь, крапивница, гипотрихоз, трещины, фотосенсибилизация/токсичность

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

миалгия

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

недержание мочи, задержка мочи

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

отеки, неэффективность лекарственного средства, сухость слизистых оболочек, увеличение массы тела

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований*

перекрестная реактивность

Данные по безопасности на основании постмаркетинговых данных рацемата цетиризина

Поступали сообщения о следующих побочных эффектах:

*Редкие (<1/1000 и* ≥*1/10000*):

Мягко выраженные и преходящие побочные эффекты, такие как усталость, трудности с концентрацией внимания, сонливость, головная боль, головокружение (вертиго), возбуждение, сухость во рту и желудочно-кишечные расстройства (например, запоры).

В некоторых случаях наблюдались реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся кожными реакциями и ангионевротическим отеком. В единичных случаях поступали сообщения о развитии судорог, реакции светочувствительности, повреждений печени, анафилактическом шоке, недостаточности кровообращения, глухоте, недомогании, зуде, васкулите, и нарушениях зрения.

**Сообщение о нежелательных реакциях, подозреваемых в связи с лечением**

Сообщения о подозреваемых в связи с лечением нежелательных реакциях, возникших после регистрации лекарственного препарата, очень важны. Они позволяют осуществлять мониторинг соотношения пользы и рисков лекарственного препарата. Медицинские работники должны сообщать обо всех подозреваемых в связи с лечением нежелательных реакциях через национальную систему фармаконадзора.

**4.9 Передозировка**

Симптомы передозировки

Значительная передозировка у взрослых может привести к сонливости.

Лечение

Специфический антидот левоцетиризина отсутствует.

В случае передозировки рекомендовано симптоматическое и поддерживающее лечение. Через короткий промежуток времени после приема препарата внутрь может быть полезным промывание желудка и/или активированный уголь. Левоцетиризин не может быть эффективно удален гемодиализом.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1** **Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Антигистаминные препараты системного применения, производные пиперазина. Код АТХ: R06A E09.

Механизм действия

Левоцетиризин является антигистаминным препаратом с антиаллергическими свойствами. Левоцетиризин, (R) энантиомер цетиризина, является сильным избирательным антагонистом периферических H1-рецепторов с минимальным сродством к другим рецепторам, то есть препарат практически не обладает антихолинергическим или антисеротонинергическим эффектом.

Фармакодинамические свойства

Исследования связывания показали, что левоцетиризин имеет высокое сродство к Н1-рецепторам человека (Ki = 3,2 нмоль/л). Аффинность левоцетиризина в 2 раза выше, чем у цетиризина (Ki = 6,3 нмоль/л). Левоцетиризин освобождает Н1-рецепторы с периодом полувыведения 115 ± 38 минут. Время полудиссоциации с Н1 рецепторами составляет 115 ± 38 минут. Через 4 и 24 часа после однократного применения левоцетиризина насыщение рецепторов соответственно составляет 90% и 57%.

Фармакодинамическая активность левоцетиризина изучалась в ряде рандомизированных исследований с контролем плацебо:

- При сравнении эффекта 5 мг левоцетиризина и плацебо на вызванные гистамином «отек и покраснение кожи» ("*wheal and flare*") было установлено, что левоцетиризин значительно тормозил развитие этой кожной реакции. При применении левоцетиризина и плацебо AUC (0-24 ч) в пораженных участках кожи составляла 281,9 и 1255,8 мм2/час (р<0,001).

- В сравнительном исследовании эффекта левоцетиризина 5 мг и плацебо на температуру кожи носа, измерявшейся с помощью термографии лица после назального тестирования гистамином, повышение температуры через 2 ч и 24 ч после применения левоцетиризина были на 0,28° C и 0,32° С ниже, чем повышение температуры в группе плацебо.

- В плацебо- контролируемом исследовании с применением камеры для изучения аллергенов было показано, что через 1 час после применения левоцетиризина 5 мг препарат уменьшал симптомы, вызванные пыльцой растений.

- Левоцетиризин не влиял на интервал QT на ЭКГ.

Клиническая эффективность и безопасность

- В двух исследованиях фармакодинамики у 42 здоровых добровольцев сравнивали антигистаминную активность энантиомеров левоцетиризина и ucb28’557, а также рацемата цетиризина на индуцированные гистамином кожные и назальные реакции с целью выявления наиболее эффективного энантиомера с антигистаминными свойствами и сопоставления его терапевтической активности с активностью цетиризина. Результаты фармакодинамических исследований показали, что левоцетиризин является фармакологически активным компонентом (эвтомером) рацемата цетиризина, антигистаминная активность последнего обусловлена энантиомером левоцетиризина. Результаты показали, что при половинной дозе активность левоцетиризина сравнима с активностью цетиризина. Эти результаты послужили основанием возможности перенесения результатов исследований, проведенных с цетиризином на левоцетиризин (исследования сопоставимости типа «*bridging*»).

- 1686 пациентов участвовали в клинических испытаниях фазы II и III. 986 из них получали левоцетиризин в дозах от 2,5 мг до 10 мг. Клиническая эффективность левоцетиризина при лечении сезонного аллергического ринита изучалась в исследовании по подбору доз с участием 350 пациентов и в исследованиях типа «*bridging*» с участием 637 пациентов.

Исследование по подбору доз показывает оптимальное соотношение польза/риск для дозы 5 мг левоцетиризина в день.

В исследовании типа «*bridging*» было показано, что, несмотря на несколько более низкую тенденцию клинической эффективности, левоцетиризин в дозе 5 мг и цетиризин в дозе 10 мг были статистически значимо эквивалентными в лечении сезонного аллергического ринита (что определялось как 90% доверительный интервал в пределах от 80 до 125% эффективности цетиризина).

Так как в исследованиях типа «*bridging*» изучались фармакодинамические и фармакокинетические параметры, а также терапевтическая эффективность самого важного показания, то результаты для остальных показаний (круглогодичный аллергический ринит и хроническая крапивница) были основаны на результатах исследований цетиризина, что было подтверждено наблюдаемой тенденцией эффективности лечения круглогодичного ринита по результатам исследования по подбору доз левоцетиризина.

- Эффективность и безопасность левоцетиризина были непосредственно продемонстрированы в нескольких двойных-слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях с участием взрослых пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, круглогодичным аллергическим ринитом и персистирующим ринитом. В некоторых исследованиях было показано, что левоцетиризин вызывал значимое улучшение симптомов аллергического ринита и заложенности носа.

- В 6-месячном клиническом исследовании с участием 551 взрослых пациентов, страдающих круглогодичным аллергическим ринитом (наличие симптомов на протяжении не менее 4 дней в неделю в течение не менее 4 недель подряд), сенсибилизированных к клещам домашней пыли и пыльце трав, было показано, что левоцетиризин в дозе 5 мг обладал клинически и статистически достоверным преимуществом в сравнении с плацебо в отношении симптомов аллергического ринита (чихание, выделения из носа, заложенность носа, зуд в носу или в глазах) на всем протяжении исследования без признаков тахифилаксии. На всем протяжении исследования левоцетиризин клинически и статистически улучшал качество жизни пациентов.

- В двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях эффективности и безопасности применения таблеток левоцетиризина в педиатрии исследовались дети в возрасте 6-12 лет, страдающие сезонным и персистирующим ринитом. В обоих исследованиях левоцетиризин значительно улучшал симптомы заболевания и качество жизни пациентов.

- В одно клиническое исследование с контролем плацебо было включено 166 пациентов, страдающих идиопатической крапивницей. 85 пациентов получали плацебо, а 81 – 5 мг левоцетиризина один раз в сутки на протяжении 6 недель. По сравнению с плацебо, левоцетиризин значимо понижал тяжесть зуда, начиная с первой недели и на протяжении всего периода лечения.

**5.2 Фармакокинетические свойства**

Фармакокинетика левоцетиризина линейна, не зависима от дозы и времени и имеет малые различия у разных испытуемых. Фармакокинетические профили энантиомера и цетиризина сходны. При всасывании или выведении не происходит хиральной инверсии.

*Всасывание*

После приема внутрь левоцетиризин быстро и в значительной степени всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,9 часов после приема. Равновесное состояние достигается через два дня. Обычные пиковые концентрации после однократного и многократного (по 5 мг ежедневно) приема составляют соответственно 270 нг/мл и 308 нг/мл. Степень всасывания зависит от дозы и не зависит от пищи, однако в случае приема пищи пиковая концентрация снижается и наступает позже.

*Распределение*

Данные о распределении препарата в тканях человека и проникновении через гематоэнцефалический барьер отсутствуют. У крыс и собак самые высокие уровни в тканях обнаружены в печени и почках, а самые низкие в ЦНС.

Левоцетиризин на 90% связывается с белками плазмы крови. Распределение левоцетиризина ограничено, так как объем распределения составляет 0,4 л/кг.

*Биотрансформация*

У человека менее 14% введенной дозы левоцетиризина подвергается метаболической трансформации, в связи с чем, считается, что различия, связанные с генетическим полиморфизмом или сопутствующим приемом ингибиторов ферментов, являются незначительными. К путям метаболизма относятся окисление ароматического кольца, N- и O-деалкилирование, конъюгация с таурином. Деалкилирование в основном опосредовано CYP 3A4, а в окислении ароматического кольца участвуют многие и/или неидентифицированные изоформы CYP. Левоцетиризин не влияет на активности изоферментов CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 при концентрациях, значительно превышающих пиковые концентрации, достижимые после приема внутрь 5 мг.

Благодаря малой степени метаболизма и отсутствию возможного подавления метаболизма, взаимодействие левоцетиризина с другими веществами маловероятно.

*Выведение*

Период полувыведения из плазмы равен 7,9 ± 1,9 часов. Средний видимый клиренс из всего организма составляет 0,63 мл/мин на 1 кг. Основной путь экскреции левоцетиризина и его метаболитов - через почки с мочой; таким путем выводится в среднем 85,4% дозы. Экскреция с калом составляет лишь 12,9% от дозы. Левоцетиризин выделяется при помощи как клубочковой фильтрации, так и активной канальцевой секреции.

*Специальные группы пациентов*

*Нарушение функции почек*

Полный клиренс левоцетиризина коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому рекомендуется уточнять интервалы между приемами левоцетиризина на основании клиренса креатинина у пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции почек (см. раздел 4.2). В анурической стадии почечных заболеваний общий клиренс из всего организма снижается примерно на 80% по сравнению со здоровыми испытуемыми. При стандартной процедуре 4-часового гемодиализа выводится менее чем 10% левоцетиризина.

*Фармакокинетическая / фармакодинамическая зависимость*

Эффект левоцетиризина на гистамин-индуцированную кожную реакцию не зависит от его концентрации в плазме.

# 5.3 Доклинические исследования безопасности

Данные доклинических испытаний показывают, что этот препарат не представляет особой опасности для человека, судя по результатам общепринятых тестов на безопасность, токсичность многократных доз, генотоксичность, канцерогенность и токсичность для репродуктивной функции.

В экспериментах на собаках было показано, что при пероральном введении левоцетиризина в течение трех месяцев интервал QT на ЭКГ не изменялся. При внутривенном введении высоких доз левоцетиризина собакам препарат не влиял на время и распространение монофазного внутримиокардиального желудочкового потенциала действия или на интервал QT и не вызывал аритмии или пароксизмальной тахикардии типа «пируэт».

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1 Список вспомогательных веществ**

Ядро:

целлюлоза кремниевая микрокристаллическая (состав: целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный), лактозы моногидрат (37,9 мг), гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (L-НРС-11), магния стеарат.

Оболочка: Опадри II 33G28523 белый (состав: гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е-171), лактозы моногидрат (1,05 мг), макрогол 3350, триацетилглицерин).

**6.2 Несовместимость**

Неприменимо.

**6.3 Срок годности**

5 лет

**6.4 Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C, в недоступном для детей месте!

**6.5 Упаковка**

По 7 или 10 таблеток покрытых оболочкой в блистере из комбинированной пленки «соld» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)/алюминиевая фольга. 1, 2 или 3 блистера по 10 таблеток, 1 или 2 блистера по 7 таблеток помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению для пациентов.

**6.6 Инструкция по применению и обращению**

Специальные требования отсутствуют.

Удаление любых количеств неиспользованного препарата или отходов следует выполнять в соответствии с местными требованиями.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

Отпускается без рецепта врача.

**7. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ**

ЗАО «Фармацевтический Завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

ВЕНГРИЯ