

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЛЕРВИЛ ALLERVIL

Торговое название препарата: Аллервил

Действующие вещества (МНН): монтелукаст натрия, левоцетиризин гидрохлорид

Лекарственная форма: таблетки покрытые плёночной оболочкой.

Состав:

Одна таблетка содержит

активные вещества: монтелукаст натрия (эквивалентно монтелукасту) - 10,0 мг, левоцетиризин гидрохлорид - 5,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, кукурузный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция двухосновный безводный, кроскармеллоза натрия, Повидон К-30, очищенный тальк, кросповидон, магния стеарат, коллоидный безводный кремний;

плёночная оболочка: Super Coat film (гидроксипропил метилцеллюлоза, ПЭГ-400, титана диоксид, очищенный тальк), очищенный тальк, титана диоксид, изопропиловый спирт, дихлорметан.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антигистаминные препараты системного действия. Антигистаминных препаратов комбинация.

Код АТХ: R06AK

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Средний пик концентрации в плазме (*С_{max}*) достигается через 3 часа после приема у взрослых натощак. Средняя биодоступность при приеме внутрь составляет 64%. Прием пищи не влияет на биодоступность и максимальную концентрацию в плазме (*С_{max}*).

Левоцетиризин быстро и полностью всасывается после приема внутрь. У взрослых после однократного приема препарата с терапевтической дозой левоцетиризина 5 мг *С_{max}* достигается через 0,9 часа и составляет 270 нг/мл, после повторного приема в дозе 5 мг – 308 нг/мл. Равновесный уровень концентрации достигается через 2 суток.

Прием пищи не влияет на полноту абсорбции, хотя скорость ее уменьшается.

Распределение

Монтелукаст связывается с белками плазмы крови более чем на 99%. Объем распределения монтелукаста составляет в среднем 8-11 л.

Левоцетиризин на 90% связывается с белками плазмы крови. Объем распределения левоцетиризина составляет 0,4 л/кг. Биодоступность достигает 100%.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется в печени. При использовании терапевтических доз концентрация метаболитов монтелукаста в плазме в равновесном состоянии у взрослых не определяется.

Предполагается, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома *P450CYP* (*3A4* и *2C9*), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома *P450CYP*: *3A4*, *2C9*, *1A2*, *2A6*, *2C19* и *2D6*.

Левецетиризин в небольших количествах, менее 14%, метаболизируется в организме путем N- и O-дезалкилирования (в отличие от других антагонистов *H1*-гистраминовых рецепторов, которые метаболизируются в печени с помощью системы цитохомов) с образованием фармакологически неактивного метаболита. Из-за низкого уровня метаболизма и отсутствия метаболического потенциала взаимодействие левецетиризина с другими лекарственными препаратами представляется маловероятным.

Выведение

Плазменный клиренс *монтелукаста* составляет у здоровых взрослых в среднем 45 мл/мин. После перорального приема *монтелукаста*, 86% его количества выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% - с мочой, что подтверждает выведение *монтелукаста* и его метаболитов с желчью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) *монтелукаста* у молодых здоровых взрослых составляет от 2,7 до 5,5 часов. Фармакокинетика сохраняет практически линейный характер при приеме внутрь доз свыше 50 мг. При приеме *монтелукаста* в утренние и вечерние часы различий фармакокинетики не наблюдается. При приеме 1 раз в сутки таблеток с содержанием *монтелукаста* 10 мг наблюдается умеренная (около 14%) кумуляция активного вещества в плазме.

Фармакокинетический профиль и биодоступность сходны у пожилых и пациентов молодого возраста при приеме *монтелукаста* в дозе 10 мг 1 раз в сутки. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и клиническими проявлениями цирроза печени отмечено замедление метаболизма *монтелукаста*, сопровождающееся увеличением площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно на 41% после однократного приема препарата в дозе 10 мг. Выведение *монтелукаста* у этих пациентов несколько увеличивается по сравнению со здоровыми субъектами (среднее время полувыведения – 7,4 часа). Изменения дозы *монтелукаста* для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных о характере фармакокинетики *монтелукаста* у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пьюга) нет.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) *левецетиризина* у взрослых составляет $7,9 \pm 1,9$ ч. Общий клиренс составляет 0,63 мл/мин/кг. Около 85,4% принятой дозы препарата выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, около 12,9% - через кишечник. У пациентов с печеночной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 40 мл/мин) клиренс препарата уменьшается, а $T_{1/2}$ удлиняется (так, у больных, находящихся на гемодиализе, общий клиренс снижается на 80%), что требует соответствующего изменения режима дозирования. Менее 10% левецетиризина удаляется в ходе стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная недостаточность:

Монтелукаст: Исследования пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Поскольку *монтелукаст* и его метаболиты выводятся через желчные пути, необходимости в коррекции дозы для пациентов с почечной недостаточностью нет.

Левецетиризин: Вероятный клиренс левецетиризина коррелируется с клиренсом креатинина. Поэтому рекомендуется корректировать интервалы дозирования левецетиризина, основанные на клиренсе креатинина у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, общий клиренс уменьшается приблизительно на 80% по сравнению со здоровыми людьми. Количество левецетиризина, удаленного во время стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа, составило <10%.

Печеночная недостаточность:

Монтелукаст: Необходимости в коррекции дозы при легкой и умеренной печеночной недостаточности нет. Данные о фармакокинетике *монтелукаста* у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (балл Child-Pugh > 9) отсутствуют.

Левецетиризин: Левецетиризин не изучался у пациентов с печеночной недостаточностью. Не почечный клиренс, как было установлено, составляет около 28% от общего клиренса у

здоровых взрослых пациентов после приема внутрь. Так как левоцетиризин, в основном, выводится в неизменном виде почками, значительное снижение клиренса у пациентов с печеночной не-достаточностью, маловероятно.

Фармакодинамика

Аллервил -комбинированный препарат, содержащий монтелукаст в дозировке 10 мг и левоцетиризина гидрохлорид в дозировке 5 мг.

Монтелукаст селективно ингибирует *CysLT₁*-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (*ЛТС₄*, *ЛТД₄* и *ЛТЕ₄*) — наиболее мощных медиаторов хронического персистирующего воспаления, ассоциированных с патофизиологическими механизмами развития бронхиальной астмы и аллергического ринита. Уменьшает выраженность спазма гладкой мускулатуры бронхиол и сосудов, отека, миграцию эозинофилов и макрофагов; уменьшает секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный транспорт. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь и может усиливать действие β_2 -адреномиметиков, проявляя синергизм.

Левоцетиризин — энантиомер цетиризина, который относится к группе конкурентных антагонистов гистамина и блокирует *H₁*-гистаминовые рецепторы. Сродство к *H₁*-гистаминовым рецепторам у левоцетиризина в 2 раза выше, чем у цетиризина.

Левоцетиризин оказывает влияние на гистаминозависимую стадию аллергических реакций, а также уменьшает миграцию эозинофилов, уменьшает проницаемость сосудов, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов (*VCAM-1* и др.).

Таким образом, левоцетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противоэкссудативным, противозудным действием, практически не оказывает антихолинэргического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах практически не оказывает седативного эффекта.

Показания к применению

- Аллергический ринит сезонный (интермиттирующий) и круглогодичный (персистирующий).
- Для уменьшения симптомов, связанных с аллергическим ринитом, у больных бронхиальной астмой (чихание, выделения из носа, зуд, отек, заложенность носа, а также зуд в глазах, слезотечение и покраснение глаз, зуд в области неба и кашель).
- Аллергический конъюнктивит с характерными симптомами в виде зуда, заложенности носа и чиханья, ринореи, гиперемии конъюнктивы, слезотечения.
- Аллергические дерматозы, протекающие с зудом и высыпаниями.
- Крапивница, включая хроническую идиопатическую крапивницу.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в день вечером. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая во время или после еды.

Курс лечения – 14 дней.

Пациентам с почечной недостаточностью: Коррекция дозы для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина >79 мл/мин) не требуется. Для пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <79 мл / мин -> 10 мл/мин), препарат следует использовать с осторожностью и под строгим медицинским наблюдением.

Пациентам с печеночной недостаточностью: Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Побочные действия

Монтелукаст

Очень часто ($\geq 1/10$):

- инфекции верхних дыхательных путей

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- диарея, тошнота, рвота, боли в животе

- сыпь

- увеличение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) в плазме крови

- лихорадка

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):

- расстройства сна (ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм), раздражительность, возбуждение (включая агрессивное поведение или враждебность), депрессия, головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, эпилептический приступ

- эпистаксис

- сухость во рту, диспепсия

- аллергические реакции в виде анафилаксии, крапивница, зуд

- гематомы

- астения, усталость, недомогание, отек

- артралгия, миалгия, мышечные судороги

Редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- учащенное сердцебиение

- отек Квинке

- склонность к кровоточивости, носовое кровотечение

- тремор

Очень редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$):

- эозинофильная инфильтрация паренхимы печени

- гепатит (включая холестатический и гепатоцеллюлярный)

- узловатая эритема

- галлюцинации, склонность к суициду

- синдром Чарга-Стросса

Левосетиризин

Очень часто ($\geq 1/10$):

- сонливость

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- сухость во рту

- головная боль, утомляемость

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):

- астения

- боль в животе

Очень редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$):

- гиперчувствительность, в том числе анафилаксия

- агрессия, возбуждение

- судороги

- нарушение зрения

- учащенное сердцебиение

- одышка, диспноэ

- тошнота, повышение аппетита, рвота

- гепатит

- отек Квинке, зуд, сыпь, крапивница

- миалгия

- увеличение веса

- дизурия, задержка мочи

В постмаркетинговых наблюдениях были зарегистрированы очень редкие случаи следующих побочных реакций:

- изменение функциональных проб печени
- диарея.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу, другим производным пиперазина или к другим вспомогательным веществам препарата
- тяжелая почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Монтелукаст в рекомендованной дозе не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетический профиль таких препаратов как теофиллин, преднизон, преднизолон, комбинированные оральные контрацептивы (норэтиндрон 1 мг/этинилэстрадиол 35 мкг), терфенадин, дигоксин и варфа-рин. Применение монтелукаста в качестве сопутствующего препарата вместе с лекарственными средствами (тиреоидные гормоны, НПВС, бензодиазепины, деконгестанты) не приводит к развитию клинически значимого лекарственного взаимодействия.

Одновременное применение монтелукаста с препаратами, обладающими способностью индуцировать систему цитохрома P450:

При однократном приеме монтелукаста в дозе 10 мг на фоне терапии фенобарбиталом *AUC* монтелукаста снижается на 40%. Отмечается целесообразность адекватного клинического наблюдения за пациентами, которые на фоне терапии монтелукастом получают лекарственные средства, обладающие способностью индуцировать систему цитохрома P450, такие как фенитоин, фенобарбитал, рифампицин.

Одновременное применение монтелукаста с препаратами, обладающими способностью ингибировать систему цитохрома P450:

Монтелукаст является потенциальным ингибитором изофермента системы цитохрома CYP2C8 по данным *in vitro*. Однако существующие данные исследований при одновременном применении препаратов монтелукаста и росиглитазона (представитель лекарственных средств, метаболизирующихся главным образом при участии изофермента CYP2C8) не выявили изменения фармакокинетического профиля росиглитазона, что не позволило подтвердить ингибирование монтелукастом изофермента CYP2C8 *in vivo*. Таким образом, можно полагать, что монтелукаст не оказывает влияния на фармакокинетический профиль лекарственных средств, метаболизирующихся при участии этого изофермента (таких как паклитаксел, росиглитазон и репаглинид).

Изучение взаимодействия *левоцетиризина* с другими лекарственными препаратами не проводилось. При изучении лекарственного взаимодействия рацемата цетиризина с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, глипизидом и диазепамом клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено.

При одновременном назначении с теофиллином (400 мг/сут) общий клиренс цетиризина снижается на 16% (кинетика теофиллина не меняется). В ряде случаев при одновременном применении левоцетиризина с алкоголем или лекарственными препаратами, угнетающими ЦНС, возможно усиление их влияния на ЦНС, хотя не доказано, что рацемат цетиризина не усиливает действия алкоголя.

Ритонавир увеличивает содержание цетиризина в плазме примерно на 42%, что сопровождалось увеличением периода полувыведения (53%) и снижением клиренса (29%)

цетиризина. Фармакокинетика ритонавира не была изменена при одновременном использовании цетиризина.

Особые указания

Принимать с осторожностью при хронической почечной недостаточности (требуется коррекция режима дозирования) и в пожилом возрасте (возможно снижение клубочковой фильтрации). Требуется соблюдение осторожности при одновременном употреблении с алкоголем.

Монтелукаст

Пациентам не рекомендуется использование данного комбинированного препарата, содержащего монтелукаст и левоцетиризин, для лечения острых приступов астмы. Для таких случаев всегда необходимо держать при себе наготове подходящие препараты неотложной терапии. При приступе пациентам следует немедленно обратиться к врачу. Не рекомендуется резко менять монтелукаст на ингаляционный или оральный кортикостероид.

Данных, свидетельствующих о том, что можно уменьшить количество применений оральных кортикостероидов, и одновременно принимать монтелукаст нет.

Лечение монтелукастом не отменяет необходимость для пациентов с аспириновой астмой избегать прием аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств.

Психоневрологические осложнения наблюдались у взрослых, подростков и детей, принимавших монтелукаст. Сообщения после регистрационного наблюдения об использовании монтелукаста включают: возбуждение, агрессивное поведение или враждебность, беспокойство, угнетенное состояние, нарушение ориентации, нарушение сна, галлюцинации, бессонницу, раздражительность, нетерпеливость, лунатизм, суицидальные мысли и поведение (включая суициды) и дрожь. Клинические сведения некоторых сообщений послерегистрационного наблюдения, включающих информацию о монтелукасте, соответствуют фармакологическому эффекту. Пациенты и медицинские работники, выписывающие препарат, должны быть готовы к психоневрологическим осложнениям. Пациенты должны быть проинструктированы, что, в случае появления данных изменений, необходимо сообщить о них медицинскому работнику, который прописал данный препарат. Медицинские работники, прописывающие препарат, должны тщательно оценить риск и пользу для продолжения лечения монтелукастом, в случае возникновения таких признаков.

В редких случаях, пациенты, принимающие монтелукаст, могут иметь системную эозинофилию, иногда клинические признаки васкулита, указывающие на синдром Чарга-Стросса, состояние, которое зачастую лечится системной кортикостероидной терапией. Эти случаи, обычно, но не всегда, ассоциировались с уменьшением или отменой оральной кортикостероидной терапии. Возможность того, что антагонисты рецепторов лейкотриенов могут быть связаны с появлением синдрома Чарга-Стросса, не может быть ни исключена, ни установлена. Врачи должны быть готовы к эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшению легочных симптомов, кардиологическим осложнениям и / или к нейропатии, которые могут быть у их пациентов. Пациенты, у которых развились данные симптомы, должны быть повторно осмотрены и их схема лечения заново оценена.

Левоцетиризин

В ходе клинических испытаний, у некоторых пациентов, получавших лечение левоцетиризином, наблюдалось возникновение сонливости, усталости и слабости. Пациенты должны быть предупреждены об опасности участия при выполнении работ, требующих ясность ума и координацию движения, такие как, управление машинным оборудованием или вождение транспортного средства после приема левоцетиризина. У чувствительных пациентов одновременное употребление левоцетиризина и алкоголя или других ЦНС-депрессантов может повлиять на центральную нервную систему, хотя было доказано, что рацемат цетиризина не усиливает действие алкоголя.

Комбинированный препарат монтелукаст и левоцетиризин содержит лактозу, в качестве неактивного компонента, поэтому пациентам с редкими наследственными проблемами с непереносимостью галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, не рекомендуется принимать данное средство.

Беременность и период лактации

Исследования применения комбинированного препарата, содержащего монтелукаст и левоцетиризин, в период беременности и лактации не проводились.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нет данных, свидетельствующих о том, что прием препарата влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Однако, некоторые пациенты могут испытывать сонливость, усталость и слабость при лечении левоцетиризином. В период приема препарата целесообразно воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте и не применять после истечения срока годности.

Передозировка

Симптомы: сонливость, боль в животе, головная боль, рвота, психомоторная гиперактивность.

Лечение: промыть желудок или вызвать искусственную рвоту. Рекомендуется назначение активированного угля, проведение симптоматической и поддерживающей терапии.

Специфического антидота нет.

Данных о возможности выведения монтелукаста и левоцетиризина путем перитонеального диализа или гемодиализа нет.

Форма выпуска

10 таблеток в блистере, 1 блистер в картонной коробке вместе с инструкцией по применению

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре ниже 30°C, вдали от детей.

Срок хранения

3 года

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

SYNOKEM PHARMACEUTICALS LIMITED, ИНДИЯ

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Республика Узбекистан, г. Ташкент, 1001, Алмазарский район, Массив Чимбай 5А;

Тел: +99871 229 27 09