

# TITLE - DESLORATADINE + MONTELUKAST / CLARINEX AERIUS SINGULAIR MEDICATION PATIENT INFORMATION IN RUSSIAN

Source : Accessdata

## Кларинекс® (дезлоратадин) ТАБЛЕТКИ, СИРОП, РЕДИТАБС® ТАБЛЕТКИ

Disclaimer : Document presented by [www.911GlobalMeds.com](http://www.911GlobalMeds.com)



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.  
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED  
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

**ОПИСАНИЕ: КЛАРИНЕКС(дезлоратадин)Таблетки** светло-голубые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг дезлоратадина, антигистаминного препарата, для перорального применения. Он также содержит следующие вспомогательные вещества: дигидрат двухосновного фосфата кальция USP, микрокристаллическую целлюлозу NF, кукурузный крахмал NF, тальк USP, карнаубский воск NF, белый воск NF, материал покрытия, состоящий из моногидрата лактозы, гипромеллозы, диоксида титана, полиэтиленгликоля и FD&C Blue. № 2 Алюминиевое озеро.

**Кларинекс сироп** представляет собой прозрачную жидкость оранжевого цвета, содержащую 0,5 мг/1 мл дезлоратадина. Сироп содержит следующие неактивные ингредиенты: пропиленгликоль USP, раствор сорбита USP, лимонная кислота (безводная) USP, дигидрат цитрата натрия USP, бензоат натрия NF, эдетат динатрия USP, очищенная вода USP. Он также содержит сахар-песок, натуральный и искусственный ароматизатор для жевательной резинки и краситель FDC Yellow #6.

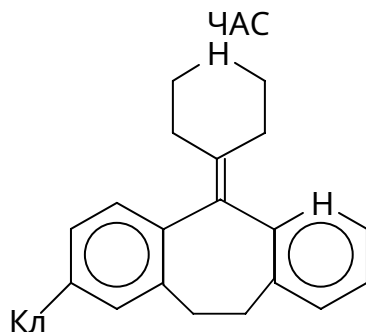
The **Кларинекс RediTabs®** Таблетки дезлоратадина для перорального распада представляют собой светло-красные, плоские, круглые таблетки с крапинками. Выдавленная буква «А» на одной стороне для таблеток по 5 мг и выдавленная «К» на одной стороне для таблеток по 2,5 мг. Каждая таблетка RediTabs содержит 5 мг или 2,5 мг дезлоратадина. Он также содержит следующие неактивные ингредиенты: маннит USP, микрокристаллическая целлюлоза NF, прежелатинизированный крахмал, NF, гликолят натрия крахмала, USP, стеарат магния NF, сополимер бутилированного метакрилата, кросповидон, NF, аспартам NF, лимонная кислота USP, бикарбонат натрия USP, коллоидный диоксид кремния, NF, оксид железа красный NF и ароматизатор tutti frutti.

Дезлоратадин представляет собой порошок от белого до почти белого цвета, слабо растворимый в воде, но хорошо растворимый в этаноле и пропиленгликоле. Он имеет эмпирическую формулу:



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

$C_{19}H_{19}ClN_2$  молекулярная масса 310,8. Химическое название: 8-хлор-6,11-дигидро-11-(4-пипердинилиден)-5-*Н*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин и имеет следующую структуру:



**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ: Механизм действия:** Дезлоратадин — трициклический антагонист гистамина пролонгированного действия с селективным  $H_1$ -активностью антагонистов гистаминовых рецепторов. Данные о связывании с рецепторами показывают, что при концентрации 2–3 нг/мл (7 наномолей) дезлоратадин демонстрирует значительное взаимодействие с человеческим гистамином  $H_1$ -рецептор. Дезлоратадин ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток человека. *в пробирке.*

Результаты исследования распределения радиоактивной метки в тканях крыс и радиолиганда  $H_1$ -исследование связывания рецепторов на морских свинках показало, что дезлоратадин с трудом проникает через гематоэнцефалический барьер.

**Фармакокинетика: Абсорбция:** После перорального приема дезлоратадина в дозе 5 мг один раз в день в течение 10 дней нормальными здоровыми добровольцами среднее время достижения максимальных концентраций в плазме ( $T_{\text{Максимум}}$ ) произошло примерно через 3 часа после введения дозы и достигло средних пиковых концентраций в плазме в равновесном состоянии ( $C_{\text{Максимум}}$ ) и площадь под кривая концентрация-время (AUC) 4 нг/мл и 56,9 нг·ч/мл соответственно. Ни пища, ни грейпфрутовый сок не влияли на биодоступность ( $C_{\text{Максимум}}$  и AUC) дезлоратадина.



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

Фармакокинетический профиль Кларинекс сиропа оценивали в трехстороннем перекрестном исследовании с участием 30 взрослых добровольцев. Однократная доза 10 мл сиропа Кларинекс, содержащая 5 мг дезлоратадина, была биоэквивалентна однократной дозе 5 мг таблетки Кларинекс. Пища не влияла на биодоступность (AUC и  $C_{\text{Максимум}}$ ) сиропа Кларинекс.

Фармакокинетический профиль таблеток Кларинекс РедиТабс оценивали в трехстороннем перекрестном исследовании с участием 24 взрослых добровольцев. Одна таблетка Кларинекс Редитабс, содержащая 5 мг дезлоратадина, была биоэквивалентна одной таблетке Кларинекс Редитабс 5 мг (оригинальный состав) как для дезлоратадина, так и для 3-гидроксидеслоратадина. Вода не влияла на биодоступность (AUC и  $C_{\text{Максимум}}$ ) таблеток CLAINEX RediTabs

**Распределение:** Дезлоратадин и 3-гидроксидеслоратадин примерно на 82-87% и на 85-89% связаны с белками плазмы соответственно..Связывание дезлоратадина и 3-гидроксидеслоратадина с белками не изменялось у пациентов с нарушением функции почек.

**Метаболизм:** Дезлоратадин (основной метаболит лоратадина) активно метаболизируется в 3-гидроксидеслоратадин, активный метаболит, который впоследствии глюкуронируется. Ферменты, ответственные за образование 3-гидроксидеслоратадина, не идентифицированы. Данные клинических испытаний показывают, что часть населения в целом имеет пониженную способность образовывать 3-гидроксидеслоратадин и плохо метаболизирует дезлоратадин. В фармакокинетических исследованиях (n = 3748) примерно 6% субъектов были бедный метаболизаторы дезлоратадина (определяемые как субъекты с отношением AUC 3-гидроксидеслоратадина к дезлоратадину менее 0,1 или субъекты с периодом полувыведения дезлоратадина более 50 часов). Эти фармакокинетические исследования включали пациентов в возрасте от 2 до 70 лет, в том числе 977 человек в возрасте 2-5 лет, 1575 человек в возрасте 6-11 лет и 1196 человек в возрасте 12-70 лет. Не было



разница в распространенности слабых метаболизаторов в разных возрастных группах. Частота слабых метаболизаторов была выше у чернокожих (17%, n=988) по сравнению с европеоидами (2%, n=1462) и латиноамериканцами (2%, n=1063). Медиана экспозиции (AUC) дезлоратадина у слабых метаболизаторов была примерно в 6 раз больше, чем у субъектов, не являющихся медленными метаболизаторами. Субъекты, которые плохо метаболизируют дезлоратадин, не могут быть идентифицированы проспективно и будут подвергаться воздействию более высоких уровней дезлоратадина после дозирования рекомендуемой дозы дезлоратадина. В многодозовых исследованиях клинической безопасности, в ходе которых определялся статус метаболизатора, в общей сложности 94 человека со слабым метаболизмом и 123 человека с нормальным метаболизмом были включены в курс лечения Кларинексом в течение 15-35 дней. В этих исследованиях общих различий в безопасности между слабыми метаболизаторами и нормальными метаболизаторами не наблюдалось. Хотя это и не наблюдалось в этих исследованиях, нельзя исключать повышенный риск побочных эффектов, связанных с воздействием, у пациентов с плохим метаболизмом.

**Исключение:** Средний период полувыведения дезлоратадина составляет 27 часов.  $C_{\text{Максимум}}$  значения AUC увеличивались пропорционально дозе после однократного перорального приема от 5 до 20 мг. Степень накопления после 14 дней приема соответствовала периоду полувыведения и частоте приема. Исследование баланса массы человека задокументировало восстановление примерно 87%<sup>14</sup> Доза С-дезлоратадина, которая равномерно распределялась в моче и фекалиях как продукты метаболизма. Анализ 3-гидроксидезлоратадина в плазме крови показал аналогичный  $T_{\text{Максимум}}$  значения периода полувыведения по сравнению с дезлоратадином.

**Особые группы населения: Герiatricкие:** По старшим предметам ( $\geq 65$  лет; n=17) после многократного приема таблеток Кларинекс средняя  $C_{\text{Максимум}}$  значения AUC для дезлоратадина были на 20% выше, чем у более молодых субъектов (< 65 лет). Общий оральный клиренс (CL/F), нормализованный по массе тела, был одинаковым в двух возрастных группах. Средний период полувыведения дезлоратадина из плазмы было 33,7 часа по предметам  $\geq 65$  лет. Фармакокинетика 3-



гидроксидеслоратадин не изменился у пожилых людей по сравнению с более молодыми. Эти возрастные различия вряд ли будут иметь клиническое значение, и у пожилых пациентов не рекомендуется корректировать дозу.

**Педиатрические предметы:** У детей в возрасте от 6 до 11 лет после однократного приема 5 мл сиропа КЛАРИНЭКС, содержащего 2,5 мг дезлоратадина, концентрации дезлоратадина в плазме крови были аналогичны концентрациям, достигаемым у взрослых, принимавших одну таблетку КЛАРИНЭКС 5 мг. У детей в возрасте от 2 до 5 лет после однократного приема 2,5 мл сиропа Кларинекс, содержащего 1,25 мг дезлоратадина, концентрации дезлоратадина в плазме крови были аналогичны концентрациям, достигаемым у взрослых, принимавших одну таблетку Кларинекс 5 мг. Однако C<sub>max</sub> и AUC<sub>t</sub> метаболита (3-ОН дезлоратадина) были в 1,27 и 1,61 раза выше для дозы сиропа 5 мг, вводимой взрослым, по сравнению с C<sub>max</sub> и AUC<sub>t</sub>, полученными у детей в возрасте 2–11 лет, получавших 1,25–2,5 мг. мг сиропа Кларинекс.

Однократная доза 2,5 мл или 1,25 мл сиропа Кларинекс, содержащего 1,25 мг или 0,625 мг дезлоратадина, соответственно, вводилась детям в возрасте от 6 до 11 месяцев и от 12 до 23 месяцев. Результаты популяционного фармакокинетического анализа показали, что доза 1 мг для детей в возрасте от 6 до 11 месяцев и 1,25 мг для детей в возрасте от 12 до 23 месяцев необходима для достижения концентраций дезлоратадина в плазме крови, аналогичных тем, которые достигаются у взрослых, при однократном введении 5 мг. доза Кларинекс сиропа.

Таблетки CLAINEX RediTabs Tablet 2,5 мг не оценивались у педиатрических пациентов. Биоэквивалентность таблеток CLARINEX RediTabs и оригинальных таблеток CLARINEX RediTabs была установлена у взрослых. В сочетании с описанными исследованиями по определению дозы в педиатрии фармакокинетические данные для таблеток Кларинекс РедиТабс поддерживают использование дозы 2,5 мг у детей в возрасте от 6 до 11 лет.



**Почечная недостаточность:** Фармакокинетика дезлоратадина после однократного приема 7,5 мг была охарактеризована у пациентов с легкой (n=7; клиренс креатинина 51-69 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренная (n=6; клиренс креатинина 34-43 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и тяжелой (n=6; клиренс креатинина 5-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) пациенты с почечной недостаточностью или зависимые от гемодиализа (n=6). У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести медиана  $C_{\text{Максимум}}$  и значения AUC увеличились примерно в 1,2 и 1,9 раза соответственно по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе  $C_{\text{Максимум}}$  и значения AUC увеличились примерно в 1,7 и 2,5 раза соответственно. Наблюдались минимальные изменения концентрации 3-гидроксидеслоратадина. Дезлоратадин и 3-гидроксидеслоратадин плохо удалялись гемодиализом. Связывание дезлоратадина и 3-гидроксидеслоратадина с белками плазмы не изменялось при почечной недостаточности. Рекомендуется коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью (см. **ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ** раздел).

**Печеночная недостаточность:** Фармакокинетика дезлоратадина была охарактеризована после однократного перорального приема у пациентов с легкой (n=4), умеренной (n=4) и тяжелой (n=4) печеночной недостаточностью в соответствии с классификацией функции печени Чайлд-Пью и у 8 пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с нарушением функции печени, независимо от степени тяжести, AUC увеличивалась примерно в 2,4 раза по сравнению со здоровыми субъектами. Кажущийся пероральный клиренс дезлоратадина у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени составляет 37%, 36% и 28% от такового у здоровых добровольцев соответственно. Наблюдалось увеличение среднего периода полувыведения дезлоратадина у пациентов с печеночной недостаточностью. Для 3-гидроксидеслоратадина среднее значение  $C_{\text{Максимум}}$  значения AUC у пациентов с нарушением функции печени статистически значимо не отличались от показателей у пациентов с нормальной функцией печени. Рекомендуется коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью (см. **ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ** раздел).



**Пол:**Субъекты женского пола, получавшие в течение 14 дней таблетки Кларинекс, имели на 10% и 3% более высокий уровень дезлоратадина  $C_{\text{Максимум}}$  значения AUC, соответственно, по сравнению с субъектами мужского пола. 3-гидроксидеслоратадин  $C_{\text{Максимум}}$  значения AUC также были увеличены на 45% и 48%, соответственно, у женщин по сравнению с мужчинами. Однако эти очевидные различия вряд ли будут иметь клиническое значение, поэтому корректировка дозы не рекомендуется.

**Гонка:**После 14 дней лечения таблетками Кларинекс  $C_{\text{Максимум}}$  значения AUC для дезлоратадина были на 18% и 32% выше, соответственно, у чернокожих по сравнению с европеоидами. Для 3-гидроксидеслоратадина наблюдалось соответствующее снижение  $C_{\text{Максимум}}$  значения AUC у чернокожих по сравнению с европеоидами. Эти различия вряд ли будут клинически значимыми, поэтому коррекция дозы не рекомендуется.

**Лекарственные взаимодействия:**В двух контролируемых перекрестных клинических фармакологических исследованиях с участием здоровых мужчин ( $n=12$  в каждом исследовании) и женщин ( $n=12$  в каждом исследовании) добровольцев дезлоратадин в дозе 7,5 мг (в 1,5 раза выше суточной дозы) один раз в день назначали одновременно с эритромицином в дозе 500 мг каждые 8 дней. ч или кетоконазол по 200 мг каждые 12 ч в течение 10 дней. В 3 отдельных контролируемых клинических фармакологических исследованиях с параллельными группами дезлоратадин в клинической дозе 5 мг назначался одновременно с азитромицином 500 мг, а затем по 250 мг один раз в день в течение 4 дней ( $n=18$ ) или с флуоксетином 20 мг один раз в день в течение 7 дней. после 23-дневного периода предварительного лечения флуоксетином ( $n=18$ ) или циметидином по 600 мг каждые 12 часов в течение 14 дней ( $n=18$ ) в равновесных условиях нормальным здоровым добровольцам мужского и женского пола. **Таблица 1)** не было отмечено клинически значимых изменений в профиле безопасности дезлоратадина, оцениваемом по электрокардиографическим параметрам (включая скорректированный интервал QT), клиническим лабораторным тестам, показателям жизнедеятельности и нежелательным явлениям.



**Таблица 1**

Изменения фармакокинетики дезлоратадина и 3-гидроксидеслоратадина у здоровых Мужчины и женщины-добровольцы

	<u>дезлоратадин</u>		<u>3-гидроксидеслоратадин</u>	
	<small>C<sub>Максимум</sub></small>	AUC 0-24 часа	<small>C<sub>Максимум</sub></small>	AUC 0-24 часа
Эритромицин (500 мг каждые 8 часов)	+ 24%	+ 14%	+ 43%	+ 40%
Кетоконазол (200 мг каждые 12 часов)	+ 45%	+ 39%	+ 43%	+ 72%
Азитромицин (500 мг в день 1, 250 мг QD x 4 дня)	+ 15%	+ 5%	+ 15%	+ 4%
флуоксетин (20 мг 1 раз в сутки)	+ 15%	+ 0%	+ 17%	+ 13%
Циметидин (600 мг каждые 12 часов)	+ 12%	+ 19%	- 11%	- 3%

**Фармакодинамика: волдыри и вспышки:** Исследования гистаминовых волдырей на коже человека после однократного и повторного приема дезлоратадина в дозе 5 мг показали, что препарат проявляет антигистаминный эффект через 1 час; эта активность может сохраняться до 24 часов. В группе дезлоратадина в дозе 5 мг в течение 28-дневного периода лечения не было выявлено признаков тахифилаксии, вызываемой гистамином, в виде кожных волдырей. Клиническая значимость кожных проб на гистаминовые волдыри неизвестна.

**Влияние на QTc:** Введение однократной дозы дезлоратадина не изменяет скорректированный интервал QT (QTc) у крыс (до 12 мг/кг, перорально) или морских свинок (25 мг/кг, внутривенно). Повторное пероральное введение в дозах до 24 мг/кг в течение до 3 месяцев у обезьян не вызывало изменения интервала QT. при предполагаемом воздействии дезлоратадина (AUC), которое примерно в 955 раз превышало среднее значение AUC у людей в





Рекомендуемая суточная пероральная доза. Видеть **ПЕРЕДОЗИРОВКА** раздел для информации о QT человека:опыт.

**Клинические испытания:**

**Сезонный аллергический ринит:** Клиническая эффективность и безопасность таблеток Кларинекс оценивались у более чем 2300 пациентов в возрасте от 12 до 75 лет с сезонным аллергическим ринитом. В общей сложности 1838 пациентов получали Кларинекс в дозе 2,5–20 мг/сут в ходе 4 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований продолжительностью от 2 до 4 недель, проведенных в США. Результаты этих исследований продемонстрировали эффективность и безопасность Кларинекса в дозе 5 мг при лечении взрослых и подростков с сезонным аллергическим ринитом. В исследовании с диапазоном доз изучался Кларинекс в дозе 2,5–20 мг/сут. Дозы 5, 7,5, 10 и 20 мг/день превосходили плацебо; и никаких дополнительных преимуществ не наблюдалось при дозах выше 5,0 мг. В том же исследовании наблюдалось увеличение частоты сонливости при дозах 10 мг/сутки и 20 мг/сутки (5,2% и 7,6% соответственно) по сравнению с плацебо (2,3%).

В 2 четырехнедельных исследованиях с участием 924 пациентов (в возрасте от 15 до 75 лет) с сезонным аллергическим ринитом и сопутствующей астмой Кларинекс в таблетках по 5 мг один раз в день улучшал симптомы ринита без снижения функции легких. Это подтверждает безопасность применения таблеток Кларинекс у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом и астмой легкой и средней степени тяжести.

Таблетки КЛАРИНЭКС в дозе 5 мг один раз в день значительно снижают общую оценку симптомов (сумма индивидуальных оценок назальных и неназальных симптомов) у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Видеть **Таблица 2**.

**Таблица 2**

**ОБЩАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМОВ (TSS)**

Изменения в 2-недельном клиническом исследовании

Испытание у пациентов с сезонным аллергическим ринитом

Группа лечения (n)	Средний базовый уровень* (СЭМ)	Меняться от Исходный уровень** (СЭМ)	Плацебо Сравнение (P-значение)
-----------------------	-----------------------------------	--	--------------------------------------



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

Кларинекс 5,0 мг (171)	14,2 (0,3)	- 4,3 (0,3)	P<0,01
Плацебо (173)	13,7 (0,3)	- 2,5 (0,3)	
* На исходном уровне общая оценка назальных симптомов (сумма 4 отдельных симптомов) не менее 6 и общая оценка неназальных симптомов (сумма 4 отдельных симптомов) не менее 5 (каждый симптом оценивается от 0 до 3, где 0 = нет), симптом и 3 = тяжелые симптомы) требовалось для включения в исследование. TSS варьируется от 0 = отсутствие симптомов до 24 = максимальные симптомы. * * Среднее снижение TSS в среднем за 2-недельный период лечения.			

Не было выявлено существенных различий в эффективности таблеток Кларинекс 5 мг в подгруппах пациентов, определенных по полу, возрасту или расе.

**Круглогодичный аллергический ринит:** Клиническая эффективность и безопасность таблеток

Кларинекс 5 мг оценивались у более чем 1300 пациентов в возрасте от 12 до 80 лет с круглогодичным аллергическим ринитом. Всего 685 пациентов получали Кларинекс в дозе 5 мг/сут в ходе 2 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований продолжительностью 4 недели, проведенных в США и других странах. В одном из этих исследований было показано, что Кларинекс в таблетках по 5 мг один раз в день значительно уменьшает симптомы круглогодичного аллергического ринита. **Таблица 3).**

**Таблица 3**

**ОБЩАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМОВ (TSS)**

Изменения в 4-недельном клиническом исследовании

Испытание у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом

Группа лечения (n)	Средний базовый уровень* (сэм)	Меняться от Исходный уровень** (сэм)	Плацебо Сравнение (P-значение)
Кларинекс 5,0 мг (337)	12,37 (0,18)	- 4,06 (0,21)	P=0,01
Плацебо (337)	12,30 (0,18)	- 3,27 (0,21)	
* На исходном уровне для включения в исследование требовалось среднее значение общей оценки симптомов (сумма 5 отдельных назальных симптомов и 3 неназальных симптомов, каждый симптом оценивался от 0 до 3, где 0 = отсутствие симптомов и 3 = тяжелые симптомы) не менее 10. TSS варьируется от 0 = отсутствие симптомов до 24 = максимальные симптомы. * * Среднее снижение TSS в среднем за 4-недельный период лечения.			

**Хроническая идиопатическая крапивница:**



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

Эффективность и безопасность Кларинекса в таблетках по 5 мг один раз в день изучали у 416 пациентов с хронической идиопатической крапивницей в возрасте от 12 до 84 лет, из которых 211 получали Кларинекс. В двух двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных клинических исследованиях продолжительностью шесть недель, при предварительно установленной первичной оценке в течение одной недели таблетки Кларинекс значительно уменьшали тяжесть зуда по сравнению с плацебо (**Таблица 4**). Также оценивались вторичные конечные точки, и в течение первой недели терапии таблетки Кларинекс 5 мг снижали вторичные конечные точки, «Количество крапивницы» и «Размер самой большой сыпи» по сравнению с плацебо.

**Таблица 4****ОЦЕНКА СИМПТОМА ЗУДА**

Изменения в первую неделю клинического исследования у  
пациентов с хронической идиопатической крапивницей

Группа лечения (n)	Средний базовый уровень (сэм)	Меняться от Исходный уровень* (сэм)	Плацебо Сравнение (P-значение)
Кларинекс 5,0 мг (115)	2,19 (0,04)	- 1,05 (0,07)	P<0,01
Плацебо (110)	2,21 (0,04)	- 0,52 (0,07)	

Зуд оценивался по шкале от 0 до 3, где от 0 = отсутствие симптомов до 3 = максимальный симптом

\* Среднее уменьшение зуда в среднем за первую неделю лечения.

Клиническая безопасность КЛАРИНЭКС сиропа была подтверждена в трех 15-дневных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях безопасности у детей с подтвержденным анамнезом аллергического ринита, хронической идиопатической крапивницы или у пациентов, которым была назначена антигистаминная терапия. В первом исследовании 2,5 мг сиропа Кларинекс вводили 60 детям в возрасте от 6 до 11 лет. Во втором исследовании оценивали применение 1,25 мг сиропа Кларинекс у 55 детей в возрасте от 2 до 5 лет. В третьем исследовании 1,25 мг сиропа Кларинекс вводили 65 детям в возрасте от 12 до 23 месяцев и 1,0 мг



Кларинекс сироп вводили 66 детям в возрасте от 6 до 11 месяцев. Результаты этих исследований продемонстрировали безопасность сиропа Кларинекс у детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет.

**ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ:**

**Сезонный аллергический ринит:**Кларинекс показан для облегчения назальных и неназальных симптомов сезонного аллергического ринита у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

**Круглогодичный аллергический ринит:**Кларинекс показан для облегчения назальных и неназальных симптомов круглогодичного аллергического ринита у пациентов в возрасте 6 месяцев и старше.

**Хроническая идиопатическая крапивница:**Кларинекс показан для симптоматического облегчения зуда, уменьшения количества и размера крапивницы у пациентов с хронической идиопатической крапивницей в возрасте 6 месяцев и старше.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:**Таблетки КЛАРИНЭКС 5 мг противопоказаны пациентам с повышенной чувствительностью к этому лекарству или любому из его ингредиентов или к лоратадину.

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности:**

Канцерогенный потенциал дезлоратадина оценивали с помощью исследования лоратадина на крысах и исследования дезлоратадина на мышах. В 2-летнем исследовании на крысах лоратадин вводили с пищей в дозах до 25 мг/кг/сутки (расчетная экспозиция дезлоратадина и метаболитов дезлоратадина примерно в 30 раз превышала AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе). Значительно более высокая частота гепатоцеллюлярных опухолей (комбинированные аденомы и карциномы) наблюдалась у мужчин, получавших 10 мг/кг/день лоратадина, и у мужчин и женщин, получавших 25 мг/кг/день лоратадина. Предполагаемое воздействие дезлоратадина и метаболитов дезлоратадина у крыс, получавших лоратадин в дозе 10 мг/кг, примерно в 7 раз превышало AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе. Клиническое значение этих результатов при длительном применении дезлоратадина неизвестно.



В 2-летнем диетическом исследовании на мышах самцы и самки, получавшие дезлоратадин в дозах до 16 мг/кг/сут и 32 мг/кг/сут соответственно, не показали значительного увеличения частоты возникновения каких-либо опухолей. Предполагаемое воздействие дезлоратадина и метаболитов у мышей в этих дозах в 12 и 27 раз превышало, соответственно, AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе.

В исследованиях генотоксичности дезлоратадина не было выявлено признаков генотоксического потенциала в анализе обратной мутации (*Сальмонелла/Э. кишечная палочка* анализ микросомальной мутагенности млекопитающих) или в двух анализах хромосомных aberrаций (анализ кластогенности лимфоцитов периферической крови человека и анализ микроядер костного мозга мыши).

Не было никакого влияния на фертильность самок крыс при дозах дезлоратадина до 24 мг/кг/сутки (расчетная экспозиция дезлоратадина и метаболитов дезлоратадина примерно в 130 раз превышала AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе). Специфическое снижение фертильности у самцов, проявляющееся снижением показателей оплодотворяемости самок, снижением количества и подвижности сперматозоидов, а также гистопатологическими изменениями яичек, наблюдалось при пероральном приеме дезлоратадина в дозе 12 мг/кг у крыс (расчетная экспозиция дезлоратадина примерно в 45 раз превышала AUC у людей). в рекомендуемой суточной пероральной дозе). Дезлоратадин не оказывал влияния на фертильность у крыс при пероральном приеме в дозе 3 мг/кг/сут (расчетная экспозиция дезлоратадина и метаболитов дезлоратадина примерно в 8 раз превышала AUC у людей при приеме рекомендуемой суточной пероральной дозы).

**Категория беременности С:** Дезлоратадин не оказывал тератогенного действия на крыс в дозах до 48 мг/кг/сутки (расчетная экспозиция дезлоратадина и метаболитов дезлоратадина примерно в 210 раз превышала AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе) или на кроликах в дозах до 60 мг/кг./день (расчетная экспозиция дезлоратадина примерно в 230 раз превышала AUC у человека при рекомендуемой суточной дозе). В отдельном исследовании увеличение предимплантационных потерь и снижение



число имплантаций и плодов было отмечено у самок крыс при дозе 24 мг/кг (расчетная экспозиция дезлоратадина и метаболита дезлоратадина примерно в 120 раз превышала AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе). Сообщалось о снижении массы тела и замедлении рефлекса выпрямления у щенков при дозах 9 мг/кг/день или выше (расчетное воздействие дезлоратадина и метаболитов дезлоратадина было примерно в 50 раз или больше, чем AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе). Дезлоратадин не оказывал влияния на развитие детенышей при пероральном приеме в дозе 3 мг/кг/сут (расчетная экспозиция дезлоратадина и метаболитов дезлоратадина примерно в 7 раз превышала AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе). Однако адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

**Кормящие матери:** Дезлоратадин проникает в грудное молоко, поэтому следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении приема дезлоратадина с учетом важности препарата для матери.

**Педиатрическое использование:** Рекомендуемая доза Кларинекса для детей основана на перекрестном сравнении концентрации Кларинекса в плазме у взрослых и детей. Безопасность препарата Кларинекс была установлена у 246 детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет в ходе трех плацебо-контролируемых клинических исследований. Поскольку течение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы, а также эффекты Кларинекса достаточно сходны у детей и взрослых, это позволяет экстраполировать данные об эффективности у взрослых на детей.

Эффективность КЛАРИНЭКС сиропа в этих возрастных группах подтверждается данными адекватных и хорошо контролируемых исследований применения КЛАРИНЭКС таблеток у взрослых.



Таблетки CLAINEX RediTabs Tablet 2,5 мг не оценивались у педиатрических пациентов. Биоэквивалентность таблеток CLARINEX RediTabs и ранее выпускавшихся таблеток RediTabs была установлена у взрослых. В сочетании с описанными исследованиями по определению дозы в педиатрии фармакокинетические данные для таблеток Кларинекс РедиТабс поддерживают использование дозы 2,5 мг у детей в возрасте от 6 до 11 лет.

**Гериатрическое использование:** Клинические исследования дезлоратадина не включали достаточное количество субъектов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить, отличаются ли их реакции от более молодых субъектов. Другой сообщаемый клинический опыт не выявил различий между пожилыми и более молодыми пациентами. В общем, выбор дозы для пожилых пациентов должен быть осторожным, отражая большую частоту снижения функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания или другую лекарственную терапию. (видеть **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ - Особые группы населения**).

**Информация для пациентов:** Пациенты должны быть проинструктированы о применении таблеток Кларинекс в соответствии с указаниями. Поскольку пища не влияет на биодоступность, пациенты могут быть проинструктированы о том, что таблетки Кларинекс, сироп или таблетки Реди можно принимать независимо от приема пищи. Пациентам следует рекомендовать не увеличивать дозу или частоту приема, поскольку исследования не продемонстрировали повышения эффективности при более высоких дозах и может возникнуть сонливость.

**Больные фенилкетонурией:** Таблетки Кларинекс РедиТабс содержат 2,9 мг фенилаланина на таблетку Кларинекс РедиТабс 5 мг или 1,4 мг на таблетку Кларинекс РедиТабс 2,5 мг.

#### **НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ:**

#### **Взрослые и подростки**

**Аллергический ринит:** В плацебо-контролируемых исследованиях с многократными дозами 2834 пациента в возрасте 12 лет и старше получали таблетки Кларинекс в дозах от 2,5 мг до 20 мг в день, из которых 1655 пациентов получали рекомендуемую суточную дозу 5 мг. У пациентов, получавших 5 мг ежедневно, частота нежелательных явлений была одинаковой при применении Кларинекса и



пациентов, получавших плацебо. Процент пациентов, досрочно прекративших лечение из-за нежелательных явлений, составил 2,4% в группе Кларинекса и 2,6% в группе плацебо. В этих исследованиях у пациентов, получавших дезлоратадин, не было серьезных нежелательных явлений. Все нежелательные явления, о которых сообщали более или равные 2% пациентов, получавших рекомендуемую суточную дозу таблеток Кларинекс (5,0 мг один раз в день), и которые чаще встречались при применении таблеток Кларинекс, чем плацебо, перечислены в

**Таблица 5.**

**Таблица 5**

Частота нежелательных явлений, о которых сообщают 2% или более взрослых и подростков Пациенты с аллергическим ринитом в плацебо-контролируемых многодозовых клинических испытаниях с таблетированной формой Кларинекс

Неблагоприятный опыт	Кларинекс Таблетки	Плацебо
	5 мг (n=1655)	(n=1652)
Фарингит	4,1%	2,0%
Сухость во рту	3,0%	1,9%
Миалгия	2,1%	1,8%
Усталость	2,1%	1,2%
Сонливость	2,1%	1,8%
Дисменорея	2,1%	1,6%

Частота и выраженность лабораторных и электрокардиографических нарушений были одинаковыми у пациентов, получавших Кларинекс, и у пациентов, получавших плацебо.

Различий в нежелательных явлениях для подгрупп пациентов по полу, возрасту или расе не было.

**Хроническая идиопатическая крапивница:** В многодозовых плацебо-контролируемых исследованиях хронической идиопатической крапивницы 211 пациентов в возрасте 12 лет и старше получали таблетки Кларинекс, а 205 получали плацебо. Побочные явления, о которых сообщали более или равные 2% пациентов, принимавших Кларинекс в таблетках, и которые были более распространены при применении Кларинекса, чем при приеме плацебо (частоты для Кларинекса и плацебо,





соответственно): головная боль (14%, 13%), тошнота (5%, 2%), повышенная утомляемость (5%, 1%), головокружение (4%, 3%), фарингит (3%, 2%), диспепсия (3%, 1%) и миалгия (3%, 1%).

## Педиатрия

Двести сорок шесть детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет получали сироп Кларинекс в течение 15 дней в ходе трех плацебо-контролируемых клинических испытаний. Дети в возрасте от 6 до 11 лет получали 2,5 мг один раз в день, субъекты в возрасте от 1 до 5 лет получали 1,25 мг один раз в день, а субъекты в возрасте от 6 до 11 месяцев получали 1,0 мг один раз в день. У испытуемых в возрасте от 6 до 11 лет ни о каком отдельном нежелательном явлении не сообщалось у 2 и более процентов испытуемых. У детей в возрасте от 2 до 5 лет нежелательные явления, о которых сообщалось при применении Кларинекса и плацебо, по крайней мере у 2% пациентов, получавших Кларинекс сироп, и с большей частотой, чем у плацебо, включали лихорадку (5,5%, 5,4%), инфекцию мочевыводящих путей (3,6%, 0%) и ветряной оспы (3,6%, 0%). У субъектов в возрасте от 12 месяцев до 23 месяцев, нежелательные явления, зарегистрированные для препарата Кларинекс и плацебо, по меньшей мере у 2 процентов субъектов, получавших сироп Кларинекс, и с большей частотой, чем при приеме плацебо, включали лихорадку (16,9%, 12,9%), диарею (15,4%, 11,3%), инфекции верхних дыхательных путей (10,8%, 9,7%), кашель (10,8%, 6,5%), повышенный аппетит (3,1%, 1,6%), эмоциональная лабильность (3,1%, 0%), носовое кровотечение (3,1%, 0%), паразитарная инфекция (3,1%, 0%), фарингит (3,1%, 0%), макуло-папулезная сыпь (3,1%, 0%). Среди субъектов в возрасте от 6 до 11 месяцев нежелательные явления, зарегистрированные для Кларинекса и плацебо, по крайней мере у 2 процентов субъектов, получавших Кларинекс сироп, и с большей частотой, чем для плацебо, включали инфекции верхних дыхательных путей (21,2%, 12,9%), диарею (19,7%, 8,1%), лихорадка (12,1%, 1,6%), раздражительность (12,1%, 11,3%), кашель (10,6%, 9,7%), сонливость (9,1%, 8,1%), бронхит (6,1%, 0%), средний отит (6,1%, 1,6%), рвота (6,1%, 3,2%), анорексия (4,5%, 1,6%), фарингит (4,5%, 1,6%), бессонница (4,5%, 0%), ринорея (4,5%, 3,2%), эритема (3,0%, 1,6%) и тошнота (3,0%, 0%). Клинически значимых изменений ни одного электрокардиографического параметра, в том числе



интервал QTc. Только один из 246 детей, принимавших Кларинекс сироп в клинических исследованиях, прекратил лечение из-за нежелательных явлений.

**Наблюдается во время клинической практики**

Во время продажи дезлоратадина были зарегистрированы следующие спонтанные нежелательные явления: тахикардия, учащенное сердцебиение, редкие случаи реакций гиперчувствительности (таких как сыпь, зуд, крапивница, отек, одышка и анафилаксия), психомоторная гиперактивность, судороги и повышение активности печеночных ферментов, включая билирубин и очень редко гепатит.

**ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИКАМИ И ЗАВИСИМОСТЬ:** Нет информации, указывающей на злоупотребление или зависимость от таблеток Кларинекс.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Информация об острой передозировке ограничена клиническими испытаниями, проведенными во время разработки продукта Кларинекс. В исследовании с диапазоном доз при дозах 10 мг и 20 мг/сутки сообщалось о сонливости.

Разовые суточные дозы 45 мг давали нормальным добровольцам мужского и женского пола в течение 10 дней. Все ЭКГ, полученные в этом исследовании, были прочитаны вручную кардиологом вслепую. У субъектов, получавших Кларинекс, наблюдалось увеличение средней частоты сердечных сокращений на 9,2 удара в минуту по сравнению с плацебо. Интервал QT был скорректирован с учетом частоты сердечных сокращений (QTc) методами Базетта и Фридеричии. Использование QTc(Bazett) среднее увеличение составило 8,1 мс у пациентов, получавших Кларинекс, по сравнению с плацебо. Использование QTc(Fridericia) у пациентов, принимавших Кларинекс, наблюдалось среднее увеличение на 0,4 мс по сравнению с плацебо. О клинически значимых нежелательных явлениях не сообщалось.

В случае передозировки рассмотрите стандартные меры по удалению любого неабсорбированного препарата. Рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение. Дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратадин не выводятся при гемодиализе.

Летальный исход наблюдался у крыс при пероральных дозах 250 мг/кг или более (расчетная экспозиция дезлоратадина и метаболитов дезлоратадина примерно в 120 раз превышала AUC у людей при рекомендуемой суточной пероральной дозе). Устная медиана



летальная доза у мышей составила 353 мг/кг (расчетное воздействие дезлоратадина примерно в 290 раз превышало суточную пероральную дозу человека на мг/м<sup>2</sup>основе). При пероральных дозах до 250 мг/кг у обезьян не было смертельных исходов (расчетное воздействие дезлоратадина примерно в 810 раз превышало суточную пероральную дозу человека на мг/м<sup>2</sup>).<sup>2</sup>основе).

#### **ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ:**

**Взрослые и дети от 12 лет и старше:**рекомендуемая доза таблеток Кларинекс или таблеток Кларинекс РедиТабс составляет одну таблетку 5 мг один раз в день или рекомендуемая доза сиропа Кларинекс составляет 2 чайные ложки (5 мг в 10 мл) один раз в день.

**Дети от 6 до 11 лет:**Рекомендуемая доза сиропа Кларинекс составляет 1 чайную ложку (2,5 мг в 5 мл) один раз в день или рекомендуемая доза таблеток Кларинекс РедиТабс составляет одну таблетку 2,5 мг один раз в день.

**Дети от 12 месяцев до 5 лет:**Рекомендуемая доза Кларинекс сиропа составляет 1/2 чайная ложка (1,25 мг в 2,5 мл) один раз в день.

**Дети от 6 до 11 месяцев:**Рекомендуемая доза Кларинекс сиропа составляет 2 мл (1,0 мг) один раз в день.

Соответствующую возрасту дозу сиропа КЛАРИНЭКС следует вводить с помощью имеющейся в продаже мерной пипетки или шприца, откалиброванного для введения 2 мл и 2,5 мл (1/2 чайной ложки).

На основании фармакокинетических данных у взрослых пациентов с нарушением функции печени или почек рекомендуется начальная доза 1 таблетка 5 мг через день. Рекомендации по дозированию для детей с печеночной или почечной недостаточностью не могут быть сделаны из-за отсутствия данных.

**Администрация из Кларинекс RediTabs Таблетки:** Место Кларинекс (деслоратадин) Таблетки RediTabs на языке и дайте раствориться перед



глотание. Распад таблетки происходит быстро. Администрирование с или без воды. Примите таблетку сразу после вскрытия блистера.

**КАК ПОСТАВЛЯЕТСЯ: КЛАРИНЭКС Таблетки:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-голубого цвета с тиснением «С5»; которые расфасованы во флаконы из полиэтилена высокой плотности по 100 (НДЦ 0085-1264-01) и 500 (НДЦ 0085-1264-02). Также доступна одноразовая упаковка CLARINEX из 30 таблеток (3 x 10; 10 блистеров на карту) (NDC 0085-1264-04); и стандартная доза-больничная упаковка из 100 таблеток (10 x 10; 10 блистеров на карту) (NDC 0085-1264-03).

**Защищайте одноразовую упаковку и больничную упаковку с единичной дозой от чрезмерной влажности.**

**Хранить при 25°C (77°F); Экскурсии разрешены до 15-30°C (59-86°F) [см. Регулируемая комнатная температура USP]**

Чувствителен к теплу. Избегайте воздействия при температуре 30°C (86°F) или выше.

**Кларинекс сироп:** прозрачная жидкость оранжевого цвета, содержащая 0,5 мг/1 мл дезлоратадин в бутылке из янтарного стекла на 16 унций (NDC 0085-1334-01) и в бутылке из янтарного стекла на 4 унции (NDC 0085-1334-02).

**Магазин в 25°C (77°F); экскурсии разрешены до 15° -30°C (59°-86°F) [см. Регулируемая комнатная температура USP] Беречь от света.**

**CLARINEX REDITABS (таблетки дезлоратадина для перорального распада)** 2,5 мг и 5 мг: светло-красные, плоские, круглые таблетки с крапинками, с гравировкой «А» на одной стороне для таблеток по 5 мг и с тиснением «К» на одной стороне для таблеток по 2,5 мг. По одной таблетке на полость в блистерах из фольги/пленки. Упаковки по 30 таблеток (содержащие 5 x 6) 5 мг - НДЦ 0085-1384-01 и 2,5 мг - НДЦ 0085-1408-01.



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

**Магазин в 25°C (77°F); экскурсии разрешены до 15° -30°C (59°-86°F) [См. USP контролируемая комнатная температура].**

# *Шеринг*

Корпорация Шеринг

Кенилворт, Нью-Джерси 07033 США

Таблетки дезлоратадина для перорального распада под торговой маркой CLARINEX REDITABS производятся для корпорации Schering компанией CIMA LABS INC.®Иден-Прери, Миннесота патенты США №4,659,716; 4 863 931; 5 595 997;5 178 878;6 514 520 и 6 100 274

Авторские права©2004, 2005, корпорация Шеринг. Все права защищены.

РЕД. 10/05

XXXXXXX



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE