

## **VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ**

### **VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

Алергії є досить поширеними. У розвитку алергії відіграють роль як гени, так і оточуюче середовище.

Імунна система зазвичай захищає організм від шкідливих речовин, таких як бактерії та віруси. Вона також реагує на сторонні речовини, які називаються алергенами і які, як правило, не є шкідливими і у більшості людей не викликають проблем. Однак у людини з алергією імунна відповідь є надто чутливою. Коли імунна система розпізнає алерген, вона запускає відповідь. Виділяються певні хімічні речовини — гістаміни. Ці хімічні речовини спричиняють симптоми алергії.

За даними Фази III Міжнародного дослідження астми та алергії в дитячому віці (ISAAC), поширеність алергій коливалася в межах від 0,8 до 14,9 % у віці 6–7 років і від 1,4 до 39,7 % у віці 13–14 років у всьому світі. В Азії ця хвороба вражає велику кількість населення — від 27 % в Південній Кореї до 32 % в Об'єднаних Арабських Еміратах. Це поширене, але недооцінене атопічне захворювання, яке, як правило, характеризується наявністю хоча б одного з таких клінічних симптомів: стійка непрохідність носа та слизові виділення, чхання та свербіж.<sup>1</sup>

### **VI.2.2. Зведені результати лікування**

Цей препарат містить левоцетиризин і монтелукаст у якості активних інгредієнтів. Це препарат від алергії, що належить до групи лікарських засобів, які називаються антагоністами H1-рецепторів та антагоністами рецепторів лейкотрієну. Він діє шляхом блокування ефекту гістаміну — речовини в організмі, що викликає алергічну симптоматику. Левоцетиризин має високу біодоступність, високу спорідненість з H1 рецепторами та швидкість, швидкий початок дії, обмежений розподіл та мінімальний печінковий метаболізм. Клінічні дослідження свідчать, що він безпечний та ефективний для лікування алергічного риніту та хронічної ідіопатичної кропив'янки у дорослих та дітей із мінімальною кількістю небажаних ефектів.<sup>2</sup>

#### **Левоцетиризин:**

##### ***Дорослі та підлітки від 12 років***

Ефективність ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ оцінювали у шести рандомізованих, плацебо-контрольованих, подвійних сліпих клінічних випробуваннях у дорослих та підлітків у пацієнтів віком від 12 років із симптомами сезонного алергічного риніту чи багаторічного алергічного риніту. Шість клінічних випробувань включають три випробування в діапазоні доз тривалістю від 2 до 4 тижнів, одне 2-тижневе дослідження ефективності у пацієнтів із

---

<sup>1</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091170/>

<sup>2</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18345961>

сезонним алергічним ринітом та два дослідження ефективності (одне 6-тижневе та одне 6-місячне) у пацієнтів з багаторічними алергічними риніт.

Ці дослідження включали загалом 2412 пацієнтів (1068 чоловіків та 1344 жінки), з яких 265 були підлітками віком 12-17 років. Ефективність оцінювали, використовуючи загальний бал симптомів, записаний пацієнтом 4 симптомів (чхання, ринорея, носовий свербіж та очний свербіж) у п'яти дослідженнях та 5 симптомів (чхання, ринорея, свербіж носа, очний свербіж, і закладеність носа) в одному дослідженні. Пацієнти реєстрували симптоми за допомогою шкали категоричності тяжкості 0-3 (0 = відсутня, 1 = легка, 2 = середня, 3 = важка) один раз на день ввечері, що відображає 24-годинний період лікування. В одному дослідженні пацієнти також миттєво реєстрували ці симптоми (за 1 годину до наступної дози). Первинною кінцевою точкою була середня загальна оцінка симптомів, усереднена протягом першого тижня та протягом 2 тижнів для сезонних досліджень алергічного риніту та 4 тижні для досліджень багаторічних алергічних ринітів.

Були проведені три випробування з дозуванням, щоб оцінити ефективність ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ 2,5, 5 та 10 мг один раз на день ввечері. Одне дослідження тривало 2 тижні у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом, а два дослідження - 4 тижні у пацієнтів із багаторічним алергічним ринітом. У цих випробуваннях кожна з трьох доз ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ продемонструвала більше зниження загальної рефлексивної оцінки симптомів, ніж плацебо, і різниця була статистично значущою для всіх трьох доз у двох дослідженнях. Одне клінічне дослідження було розроблене для оцінки ефективності левоцетиризину 5 мг один раз на день ввечері порівняно з плацебо у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом протягом 2-тижневого періоду лікування. У цьому дослідженні ЛЕВОЦЕТИРИЗИН 5 мг продемонстрував більше зниження від базового рівня рефлексивної та миттєвої загальної оцінки симптомів, ніж плацебо, і різниця була статистично значущою (див. Таблицю 4). Результати миттєвої загальної оцінки симптомів підтверджують ефективність в кінці інтервалу дозування. В одному клінічному дослідженні оцінювали ефективність ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ 5 мг один раз на день ввечері порівняно з плацебо у пацієнтів з багаторічним алергічним ринітом протягом 6-тижневого періоду лікування. Ще одне дослідження, проведене протягом 6-місячного періоду лікування, оцінювало ефективність через 4 тижні. ЛЕВОЦЕТИРИЗИН 5 мг продемонстрував більше зниження від базового рівня загальної рефлексивної оцінки симптомів, ніж плацебо, і різниця від плацебо була статистично значущою.

### ***Застосування в педіатрії, пацієнти віком до 12 років***

Немає клінічних випробувань із застосуванням ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ 2,5 мг один раз на день у педіатричних пацієнтів віком до 12 років.

## **Монтелукаст**

У дослідженнях на дорослих монтелукаст у дозі 10 мг один раз на день порівняно з плацебо продемонстрував значне покращення ранкового FEV1 (10,4% проти 2,7% зміни від вихідного рівня), пікової швидкості потоку видиху (PEFR) (24,5 л / хв проти 3,3 л мінімальна зміна від вихідного рівня) та значне зменшення загального використання  $\beta$ -агоністів (-26,1% проти -4,6% зміни від вихідного рівня). Поліпшення показників денної та нічної симптоматики астми, про які повідомляли пацієнти, було значно кращим, ніж плацебо.

Дослідження на дорослих продемонстрували здатність монтелукасту додавати до клінічного ефекту інгаляційного кортикостероїду (% зміни від вихідного рівня для інгаляційного беклометазону плюс монтелукаст проти беклометазону відповідно для FEV1: 5,43% проти 1,04%; використання  $\beta$ -агоністів: -8,70% проти 2,64 %). Порівняно з інгаляційним беклометазоном (200 мкг двічі на день із розпірним пристроєм), монтелукаст продемонстрував більш швидку початкову реакцію, хоча протягом 12-тижневого дослідження беклометазон забезпечив більший середній ефект лікування (% зміни від вихідного рівня для монтелукасту проти беклометазону відповідно для FEV1: 7,49% проти 13,3%; використання  $\beta$ -агоністів: -28,28% проти -43,89%).

Однак, порівняно з беклометазоном, високий відсоток пацієнтів, які отримували монтелукаст, досяг подібних клінічних реакцій (наприклад, 50% пацієнтів, які отримували беклометазон, досягли поліпшення FEV1 приблизно на 11% або більше порівняно з початковим рівнем, тоді як приблизно 42% пацієнтів, які отримували монтелукаст досягли тієї ж реакції). Було проведено клінічне дослідження для оцінки монтелукасту для симптоматичного лікування сезонного алергічного риніту у дорослих та підлітків, хворих на астму віком 15 років і старше із супутнім сезонним алергічним ринітом. У цьому дослідженні таблетки монтелукасту у дозі 10 мг, що вводяться один раз на день, продемонстрували статистично значуще поліпшення оцінки щоденних симптомів риніту порівняно з плацебо. Показник щоденних симптомів риніту - це середнє значення денного показника назальних симптомів (середнє значення закладеності носа, ринорея, чхання, свербіж у носі) та оцінки нічних симптомів (середнє значення закладеності носа при пробудженні, труднощі зі сном та нічне пробудження). Глобальні оцінки алергічного риніту пацієнтами та лікарями були значно покращені порівняно з плацебо. Оцінка ефективності астми не була основною метою цього дослідження. У 8-тижневому дослідженні у педіатричних пацієнтів віком від 6 до 14 років монтелукаст 5 мг один раз на день у порівнянні з плацебо значно покращував дихальну функцію (FEV1 8,71% проти 4,16% зміни від вихідного рівня; AM PEFR 27,9 л / хв проти 17,8 л / хв зміна від вихідного рівня) та зменшення використання  $\beta$ -агоністів "за потребою" (-11,7% проти + 8,2% зміни від вихідного рівня). У 12-тижневому дослідженні серед дорослих було продемонстровано значне зменшення бронхоконстрикції, спричиненої фізичними вправами (EIB) (максимальне падіння FEV1 22,33% для монтелукасту проти 32,40% для плацебо; час відновлення до 5% від вихідного FEV1 44,22

хв проти 60,64 хв. ). Цей ефект був стабільним протягом 12-тижневого періоду дослідження. Зниження EIB також було продемонстровано в короткостроковому дослідженні у педіатричних пацієнтів (максимальне падіння FEV1 18,27% проти 26,11%; час відновлення до 5% від вихідного FEV1 17,76 хв проти 27,98 хв). Ефект в обох дослідженнях був продемонстрований в кінці інтервалу дозування один раз на добу.

У аспіриночутливих хворих на астму, які одночасно отримували інгаляційні та / або пероральні кортикостероїди, лікування монтелукастом порівняно з плацебо призвело до значного поліпшення контролю за астмою (FEV1 8,55% проти -1,74% зміни від вихідного рівня та зменшення загального використання  $\beta$ -агоністів - 27,78% проти 2,09% зміни від вихідного рівня)<sup>3</sup>

У процесі систематичного огляду, здійсненого Franco D (2009), було встановлено, що левоцетиризин у дозі 5 мг/добу ефективний для зменшення симптомів сезонного алергічного риніту (САР), хронічного алергічного риніту (ХАР) та хронічної ідіопатичної кропив'янки (ХІК), а також покращення якості життя, з прийнятним профілем переносимості. Необхідні дослідження більшої тривалості, прямі порівняльні дослідження з іншими антигістамінними препаратами, дослідження взаємодії з лікарськими засобами, дослідження безпеки у немовлят, а також аналіз економічної ефективності.<sup>4</sup>

### **VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування**

У дітей віком до 15 років безпека та ефективність цієї таблетованої форми не встановлена, оскільки ця форма не дозволяє відповідного коригування дози. Рекомендується використовувати інший препарат левоцетиризину, який підходить дітям віком до 15 років. Безпека та ефективність левоцетиризину під час вагітності не встановлені.

---

<sup>3</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513871/>

<sup>3</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19808127>

<sup>4</sup> Montelukast 10 mg film coated tablets SMPC

#### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

##### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
Вплив на функцію нирок	Інтервал між прийомами препарату слід визначати відповідно до ниркової функції. Препарат протипоказаний при тяжкій нирковій недостатності. Повідомлялося про випадки дизурії, затримки сечі при застосуванні цього препарату.	Шляхом відслідковування ранніх ознак, симптомів та лабораторного дослідження
Труднощі/неможливість спорожнення сечового міхура (затримка сечі)	Слід бути обережними з пацієнтами з травмою спинного мозку, гіперплазією передміхурової залози та іншими факторами схильності до затримки сечі, оскільки левоцетиризин може збільшити ризик затримки сечі. Повідомлялося про випадки дизурії, затримки сечі при застосуванні цього препарату.	Шляхом відслідковування ранніх ознак, симптомів та лабораторного дослідження.
Застосування у пацієнтів з епілепсією або ризиком судом/нападів	Слід з обережністю застосовувати препарат у пацієнтів з епілепсією та пацієнтів із загрозою судом, оскільки левоцетиризин може спричинити загострення припадків. Повідомлялося про випадки судом, тремору, припадків при застосуванні цього препарату.	Шляхом відслідковування ранніх ознак, симптомів та лабораторного дослідження.

##### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (зокрема підстава вважати це потенційним ризиком)
Вплив на центральну нервову систему при одночасному застосуванні з алкоголем	У чутливих пацієнтів одночасний прийом цетиризину чи левоцетиризину та алкоголю або інших депресантів ЦНС може мати вплив на центральну нервову систему, хоча рацемат цетиризину, як було доведено, не посилює дію алкоголю. Це може спричинити гальмування та погіршення працездатності.

##### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування під час вагітності	Відсутні клінічні дані щодо впливу цетиризину на вагітність. Досліди на тваринах не виявляють прямого або опосередкованого негативного впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток. Слід бути обережними при призначенні препарату вагітним або жінкам, що годують.

**VI.2.5. Резюме заходів із мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Не застосовується. Профіль безпеки препарату Левоцетиризин і Монтелукаст є добре дослідженим. Він не вимагає будь-яких додаткових заходів або процедур поза межами рутинної діяльності з фармаконагляду, а всі ризики, пов'язані з використанням препарату Левоцетиризин і Монтелукаст, наведені в ІП (довідковій інформації з безпеки лікарського засобу).

**VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи в післяреєстраційному періоді)**

Проведення додаткових досліджень не планується. Заходи з мінімізації ризиків здійснюються в розрізі рутинного фармаконагляду.

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Редакція	Дата	Проблеми безпеки	Коментар
0.1	18.12.2020	Не застосовується	Переглянута