

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України 26.04.2018 № 799
Рестрації посвідчення
№ UA/7700/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕТИРИЗИН-АСТРАФАРМ
(CETIRIZINE-ASTRAFARM)

Склад:

діюча речовина: cetirizine;

1 таблетка містить цетиризину дигідрохлориду у перерахуванні на 100 % речовину 10 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; кроштивий; кремнію діоксид колоїдний безводний; покриття «SeleCoat™» (гіпромелоза, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого кольору. На розломі видно два шари.

Фармакотерапевтична група.

Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E07.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Цетиризин, метаболіт гідроксизину у людини, є потужним селективним антагоністом периферичних H₁-рецепторів. Відомо, що при зв'язуванні з рецепторами *in vitro* не спостерігалось спорідненості з іншими рецепторами, відмінними від H₁-рецепторів. Окрім антагоністичного впливу на H₁-рецептори, цетиризин чинить антиалергічну дію: при застосуванні 10 мг 1 або 2 рази на добу препарат інгібує пізню фазу залучення у процес клітин запалення, особливо еозинофілів, у шкірі та кон'юнктиві осіб, яким вводили антиген, а у дозі 30 мг на добу інгібує приплив еозинофілів у бронхоальвелярній рідині протягом пізньої фази звуження бронхів, спричиненої вдиханням алергенів у хворих на бронхіальну астму. Крім того, цетиризин інгібує пізню фазу реакції запалення, індуковану у пацієнтів із хронічною кропив'яшкою внутрішньошкірним введенням калікреїну. Також зменшує вираженість адгезії молекул, таких як ICAM-1 та VCAM-1, що є маркерами алергічного запалення.

Повідомлялося, що цетиризин у дозах 5 та 10 мг інгібує виникнення пухирців та почервоніння, спричинених дуже високими концентраціями гістаміну в шкірі. Початок дії після разового прийому дози 10 мг настає на межі 20 хвилин – 1 години. Дія триває як мінімум 24 години після разового прийому. Відомо, що у дітей віком від 5 до 12 років толерантності до антигістамінної дії цетиризину (пригнічення виникнення пухирців та почервоніння) не спостерігалось. Коли лікування цетиризином припиняють після повторного прийому, нормальна реактивність шкіри до гістаміну відновлюється протягом 3 днів.

У пацієнтів з алергічним ринітом та таким супутнім захворюванням, як бронхіальна астма (від легкої до помірної за тяжкістю) прийом цетиризину у дозі 10 мг 1 раз на добу покращував стан при симптомах риніту та не впливав на функцію легень. Це підтверджує безпеку застосування цетиризину хворим на бронхіальну астму легкого та помірного ступеня.

Повідомлялося, що призначення цетиризину у високій добовій дозі 60 мг на добу не спричиняло статистично значущої пролонгації інтервалу QT.

При прийомі у рекомендованих дозах цетиризин покращує стан пацієнтів із цілорічним та сезонним алергічним ринітом.

Фармакокінетика.

Рівноважна максимальна концентрація у плазмі крові становить майже 300 нг/мл і досягається протягом 1±0,5 години. При застосуванні у добовій дозі 10 мг протягом 10 днів кумуляції цетиризину не спостерігалось. Розподіл фармакокінетичних параметрів, таких як піковий рівень та площа під кривою «концентрація-час» є однорідним у здорових добровольців. Об'єм абсорбції цетиризину не зменшується при одночасному прийомі їжі, хоча швидкість абсорбції зменшувалась. Об'єм біодоступності подібний при призначенні цетиризину у формі розчину, капсул або таблеток. Видимий об'єм розподілу становить 0,5 л/кг. Зв'язування цетиризину з білками плазми крові становить 93±0,3 %. Цетиризин не впливає на зв'язування варфарину з білками крові.

Цетиризин не зазнає екстенсивного метаболізму при першому проходженні. Приблизно ²/₃ дози виводиться у незміненому вигляді із сечею. Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 10 годин. Цетиризин виявляє лінійну кінетику при дозуванні від 5 до 60 мг.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку: після разового перорального прийому 10 мг період напіввиведення збільшувався майже на 50 %, а кліренс знижувався приблизно на 40 % в осіб літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. Зниження кліренсу цетиризину у добровольців літнього віку було пов'язане з послабленою функцією нирок.

Діти: період напіввиведення цетиризину становив майже 6 годин у дітей віком 6-12 років та 5 годин у дітей віком 2-6 років. У дитячому віці від 6 до 24 місяців цей показник скорочений до 3,1 години.

Пацієнти з порушенням функції нирок: фармакокінетика препарату була подібною у пацієнтів із легким ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну вище 40 мл/хв) та у здорових добровольців. У пацієнтів із помірним ступенем порушення функції нирок спостерігалось збільшення періоду напіввиведення у 3 рази та зниження кліренсу – на 70 % порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів, яким проводився гемодіаліз (кліренс креатиніну 7 мл/хв), після призначення 10 мг цетиризину перорально спостерігалось збільшення періоду напіввиведення у 3 рази та зниження кліренсу на 50 % порівняно зі здоровими добровольцями. Цетиризин погано виводиться при гемодіалізі. Пацієнтам із порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня необхідно коригувати дози препарату.

Пацієнти з порушенням функції печінки: у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (гепатоцелюлярний, холестатичний та біліарний цироз) після прийому 10 або 20 мг цетиризину у вигляді разової дози спостерігалось збільшення періоду напіввиведення на 50 % та зниження кліренсу на 40 % порівняно зі здоровими добровольцями. Корекція дози пацієнтам із порушенням функції печінки необхідна лише тоді, коли у таких пацієнтів є одночасно і порушення функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматична терапія назальних та очних симптомів сезонного та постійного алергічного риніту, хронічної ідіопатичної кропив'янки.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату, до гідроксизину або до будь-якої похідної піперазину.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).

Пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лапа або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цетиризин у вигляді таблеток, вкритих оболонкою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та іншими видами взаємодій.

Дослідження фармакокінетичної взаємодії проводили з цетиризином та антипірином, псевдоєфедрином, циметидином, кетоконазолом, еритромицином, азитромицином – фармакокінетичних взаємодій не спостерігалось. У дослідженні багаторазового застосування цетиризину (400 мг 1 раз на добу) та цетиризину спостерігалось незначне (16 %) зниження кліренсу цетиризину, у той час як диспозиція теофіліну не порушувалась при одночасному прийомі цетиризину.

У ході досліджень щодо застосування цетиризину з циметидином, гліпзізидом, діазепамом та псевдоєфедрином не виявлено доказів побічних фармакодинамічних взаємодій.

У дослідженнях застосування цетиризину з антипірином, азитромицином, еритромицином, кетоконазолом, теофіліном та псевдоєфедрином не виявлено доказів побічних клінічних взаємодій. Окрім того, одночасне застосування цетиризину з макроділами або кетоконазолом ніколи не призводило до клінічно значущих змін на ЕКГ.

У дослідженні багаторазового застосування ритонавіру (600 мг 2 рази на добу) та цетиризину (10 мг на добу) експозиція цетиризину збільшилась приблизно на 40 %, у той час як диспозиція ритонавіру децю знижувалась (–11 %) при одночасному прийомі цетиризину.

Об'єм абсорбції цетиризину не знижується при прийомі їжі, хоча показник абсорбції зменшується на 1 годину.

Немає даних щодо посилення ефекту седативних засобів при застосуванні у терапевтичних дозах. Але слід уникати застосування седативних засобів під час прийому препарату.

Обликовості застосування.

При прийомі у терапевтичних дозах не спостерігалось клінічно значущих взаємодій з алкоголем (при рівнях алкоголю у крові 0,5 г/л). Проте рекомендовано уникати одночасного вживання алкоголю.

З обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до затримки сечі (пошкодження хребта, гіперплазія простати), тому що цетиризин підвищує ризик розвитку затримки сечі.

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам з епілепсією та пацієнтам із ризиком виникнення судом.

Антигістамінні препарати пригнічують відповідь на шкірну алергічну пробу, тому перед її проведенням прийом препарату необхідно припинити за 3 дні до дослідження (період виведення). З обережністю застосовувати пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю (потрібна корекція режиму дозування) та пацієнтам літнього віку з нирковою недостатністю (можливе зниження клубочкової фільтрації).

Свербіж та/або кропив'янка можуть з'явитися після припинення застосування цетиризину, навіть якщо ці симптоми не були наявні до початку лікування. У деяких випадках симптоми можуть бути інстинктивними, і може потребуватися повторне лікування. Тільки у разі зникнення симптомів можна повторно розпочати лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Недостатні даних щодо впливу препарату у період вагітності. Слід з обережністю призначати препарат вагітним жінкам у випадках, коли, на думку лікаря, користь від застосування переважає потенційний ризик для плода.

Період годування груддю. Цетиризин проникає у грудне молоко у концентраціях, що становлять 25-90 % від концентрації у плазмі крові залежно від випадках, коли, на думку лікаря, користь від застосування переважає потенційний ризик для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Об'єктивне оцінювання здатності керувати транспортними засобами, наявності прихованої сонливості та спроможності працювати на конвеєрі не виявили жодних клінічно значущих ефектів при застосуванні препарату у рекомендованій дозі 10 мг.

Пацієнтам, які збираються сісти за кермо, займатися потенційно небезпечною діяльністю або працювати з механізмами, не слід перевищувати рекомендовану дозу і потрібно враховувати реакцію власного організму на даний лікарський засіб. У чутливих пацієнтів одночасний прийом препарату з іншими засобами, що пригнічують діяльність центральної нервової системи, може спричинити додаткове погіршення концентрації уваги та зниження продуктивності.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти віком від 12 років: 10 мг 1 раз на добу (1 таблетка 1 раз на добу).

Таблетки потрібно ковтати, запиваючи склянкою води.

Пацієнти літнього віку: дозу препарату пацієнтам літнього віку за умови нормальної функції нирок знижувати не потрібно.

Пацієнти з порушенням функції нирок середнього та важкого ступеня: даних щодо співвідношення «ефективність/безпека» для пацієнтів з порушенням функції нирок немає. Оскільки цетиризин виводиться переважно нирками, то у випадках, коли не можна застосувати інший метод лікування, інтервали між прийомом доз необхідно встановлювати індивідуально. Коригувати дозу препарату потрібно відповідно до наведеної нижче таблиці. Для того, щоб користуватися цією таблицею дозування, потрібно розрахувати кліренс креатиніну пацієнта (КК) в мл/хв. Кліренс креатиніну може бути розрахований за допомогою визначеного рівня креатиніну в сироватці крові (мг/дл) за такою формулою:

$$КК = \frac{140 - \text{вік (в роках)}}{72} \times \text{маса тіла (кг)} \times 0,85 \text{ для жінок}$$

$$\times \text{кратність сироватки крові (мг/дл)}$$

Корекція дози препарату для дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок

| Група | Кліренс креатиніну (мл/хв) | Доза та частота прийому |
|---|----------------------------|-------------------------|
| Функція нирок у нормі | ≥ 80 | 10 мг 1 раз на добу |
| Порушення функції нирок легкого ступеня | 50-79 | 10 мг 1 раз на добу |
| Порушення функції нирок середнього ступеня тяжкості | 30-49 | 5 мг 1 раз на добу |
| Порушення функції нирок важкого ступеня | < 30 | 5 мг 1 раз кожні 2 дні |
| Термінальна стадія хвороби нирок – пацієнти, які підлягають гемодіалізу | < 10 | Протипоказано |

Дітям із порушеннями функції нирок дозу потрібно підбирати індивідуально, враховуючи значення ниркового кліренсу кожного пацієнта, а також його вік та масу тіла.

Пацієнти з порушенням функції печінки: для пацієнтів, які мають лише порушення функції печінки, коригувати дозу не потрібно.

Пацієнти з порушенням функції печінки та нирок: рекомендується корекція дози (див. вище «Пацієнти з порушенням функції нирок середнього та важкого ступеня»).

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально залежно від перебігу захворювання.

Діти.

Препарат призначають дітям віком від 12 років. Препарат у формі таблеток, закритих оболонкою, не рекомендується застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки ця лікарська форма не дає можливості підібрати потрібну дозу.

Передозування.

Симптоми. Симптоми, що спостерігаються при передозуванні цетиризином, переважно пов'язані з його впливом на центральну нервову систему або з проявами, що можуть нагадувати антихолінергічний ефект.

До небажаних явищ, що спостерігалися після прийому дози, яка щонайменше у 5 разів перевищує рекомендовану добову дозу, належать: сплутаність свідомості, діарея, запаморочення, підвищена втомлюваність, головний біль, нездужання, мідріаз, свербіж, неспокій, седативний ефект, сонливість, ступор, тахікардія, тремор та затримка сечовивідання.

Лікування. Специфічний антидот для цетиризину невідомий. У випадку передозування рекомендується проводити симптоматичну або підтримуючу терапію. Після прийому

препарату потрібно якнайшвидше провести промивання шлунка. Видалення цетиризину за допомогою діалізу є неефективним.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження показали, що застосування цетиризину у рекомендованих дозах може призводити до незначних небажаних ефектів на центральну нервову систему, включаючи сонливість, підвищену втомлюваність, запаморочення та головний біль. У деяких випадках були повідомлення про парадоксальну стимуляцію центральної нервової системи.

Хоча цетиризин є селективним антагоністом периферичних H₁-рецепторів без відносної антихолінергічної активності, були повідомлення про поодинокі випадки утруднення сечовивідання, розлади акомодатції очей та відчуття сухості у роті.

Були повідомлення про випадки порушення функції печінки з підвищенням рівня печінкових ферментів у поєднанні з підвищенням рівня білірубину. У більшості випадків ці симптоми зникли після припинення лікування цетиризином дигідрохлоридом.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль.

З боку травного тракту: біль у животі, сухість у роті, нудота.

З боку психіки: сонливість.

З боку дихальної системи: фарингіт.

Хоча сонливість виникала статистично частіше, ніж у групі плацебо, у більшості випадків її ступінь був легким або помірним. Об'єктивні тести, як продемонстровано в інших дослідженнях, показали, що при застосуванні препарату в рекомендованих добових дозах у здорових молодих добровольців повсякденна активність не порушувалася.

Серед дітей віком від 6 місяців до 12 років, які були включені в плацебо-контрольовані клінічні чи фармакоклінічні дослідження, відзначалися такі небажані реакції на препарат, частота яких становила 1 % чи вище:

з боку травного тракту: діарея;

з боку психіки: сонливість;

з боку дихальної системи: риніт;

загальні порушення: підвищена втомлюваність.

Крім побічних ефектів, про які було повідомлено під час клінічних досліджень та які наведені вище, впродовж післяреєстраційного застосування було повідомлено про поодинокі випадки таких небажаних реакцій на препарат.

З боку системи крові: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичний шок.

З боку психіки: психічне збудження з тривожністю (ажитация), агресія, сплутаність свідомості, депресія, галюцинації, безсоння, нервовий тик, суїцидальні думки.

З боку нервової системи: парестезія, судоми, рухові розлади, дисгевзія, синкопе, тремор, дистонія, дискінезія, амнезія, порушення пам'яті.

З боку органів зору: розлади акомодатції, нечіткість зору, розлади рухів очних яблук.

З боку серця: тахікардія.

З боку органів слуху: вертиго.

З боку травного тракту: діарея.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки (підвищені рівні трансаміназ, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази та білірубину).

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

З боку сечовидільної системи: дизурія, енурез, затримка сечі.

З боку метаболізму: підвищений апетит.

Загальні розлади: астенія, нездужання, набряк.

Лабораторні показники: збільшення маси тіла.

Окремі побічні реакції

Повідомлялося про свербіж (сильний свербіж) та/або кропив'янку після припинення застосування цетиризину.

Звітність щодо побічних реакцій

Звітність щодо передбачуваних побічних реакцій після реєстрації лікарського засобу важлива. Це дозволяє продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Медичних працівників просять повідомити про будь-які передбачувані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. 10 таблеток у білестрі; 1 або 2 білестрі у коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

Дата останнього перегляду. 26.04.2018 р., наказ № 799.