**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# ЦЕТИРИЗИН-АСТРАФАРМ

**(CETIRIZINE-ASTRAPHARM)**

**Склад:**

*діюча речовина:* cetirizine;

1 таблетка містить цетиризину дигідрохлориду у перерахуванні на 100 % речовину 10 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; кросповідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; покриття «СелеКоат™» (гіпромелоза, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид (Е 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.***

*Фармакодинаміка.*

Цетиризин, метаболіт гідроксизину у людини, є потужним селективним антагоністом периферичних $H_1$-рецепторів. Відомо, що при зв'язуванні з рецепторами *in vitro* не спостерігалося спорідненості з іншими рецепторами, відмінними від $H_1$-рецепторів. Окрім антагоністичного впливу на $H_1$-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 бронхоальвеолярній 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'янкою 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 наступає у межах 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 спостерігалося. 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 спостерігалося. Розподіл фармакокінетичних параметрів, таких як піковий рівень та площа під кривою «концентрація-час» є однорідним у здорових добровольців.

Об’єм абсорбції цетиризину не зменшувався при одночасному прийомі їжі, хоча швидкість абсорбції зменшувалася. 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 дітей віком 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 спостерігалося 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 спостерігалося збільшення періоду напіввиведення у 3 рази та зниження кліренсу на 70 % 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 спостерігалося 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.***

Цетиризин показаний дорослим і дітям віком від 6 років:

- для полегшення назальних та очних симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту,

- для полегшення симптомів 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-які похідні піперазину.

Термінальна стадія хвороби нирок із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) нижче 15 мл/хв.

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

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження фармакокінетичної взаємодії проводили з цетиризином та антипірином, псевдоефедрином, циметидином, кетоконазолом, еритроміцином, азитроміцином – фармакокінетичних взаємодій не спостерігалося. У дослідженні багаторазового застосування теофіліну (400 мг 1 раз на добу) та цетиризину спостерігалося незначне

(16 %) зниження кліренсу цетиризину, у той час як диспозиція теофіліну не порушувалася при одночасному прийомі цетиризину.

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

У дослідженнях застосування цетиризину з антипірином, азитроміцином, еритроміцином, кетоконазолом, теофіліном та псевдоефедрином не виявлено доказів побічних клінічних взаємодій. Окрім того, одночасне застосування цетиризину з макролідами 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 збільшилася приблизно на 40 %, у той час як диспозиція ритонавіру дещо знижувалася (–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.

***Особливості застосування.***

У терапевтичних дозах не було продемонстровано жодної клінічно значущої взаємодії з алкоголем (при рівні алкоголю в крові 0,5 г/л). Тим не менше, рекомендується дотримуватися обережності, якщо одночасно вживати алкоголь.

Слід бути обережними пацієнтам із факторами схильності до затримки сечі (наприклад, ураження спинного мозку, гіперплазія передміхурової залози), оскільки цетиризин може підвищити ризик затримки сечі.

Рекомендується обережність пацієнтам з епілепсією та пацієнтам із ризиком судом.

Реакція на алергічні шкірні проби пригнічується антигістамінними препаратами, тому перед їх проведенням потрібен період вимивання (3 дні).

Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Свербіж та/або кропив’янка можуть виникнути після припинення прийому цетиризину, навіть якщо ці симптоми не були наявні до початку лікування. У деяких випадках симптоми

можуть бути інтенсивними і може знадобитися відновлення лікування. Симптоми повинні зникнути після відновлення лікування.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Недостатньо 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 концентрацій у плазмі крові залежно від проміжку часу після застосування препарату. Тому з обережністю слід призначати препарат жінкам, які годують груддю.

*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 сідати 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.*

Таблетки потрібно ковтати, запиваючи склянкою води.

*Діти віком від 6 до 12 років:* по 5 мг* (половина таблетки) двічі на добу.

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

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

*Пацієнти з порушенням функції нирок середнього та тяжкого 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:

$$КК = \frac{[140 - \text{вік (в роках)}] \times \text{маса тіла (кг)} \ (\times 0{,}85 \text{ для жінок})}{72 \times \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)}}$$

Корекція дози препарату для дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок

| Функція нирок | рШКФ, мл/хв | Дозування та частота |
|---|---|---|
| Нормальна | ≥ 90 | 10 мг 1 раз на добу |
| Легкий ступінь порушення | 60 – < 90 | 10 мг 1 раз на добу |
| Помірний ступінь порушення | 30 – < 60 | 5 мг* 1 раз на добу |
| Тяжкий ступінь порушення | 15 – < 30<br>(не потребує діалізу) | 5 мг* 1 раз кожні 2 дні |
| Термінальна стадія хвороби нирок | < 15 (потребує лікування за допомогою діалізу) | Протипоказано |

Дітям із порушеннями функцій 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 тяжкого ступеня»).

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально залежно від перебігу захворювання.

* застосовувати препарати цетиризину у відповідному дозуванні.

*Діти*.

Застосування лікарського засобу у формі таблеток не рекомендується дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає змоги проводити необхідну корекцію режиму дозування.

***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 сечовипускання.

*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 цетиризин у рекомендованому дозуванні має незначні небажані ефекти на ЦНС, включаючи сонливість, втому, запаморочення та головний біль. У деяких випадках повідомлялося про парадоксальну стимуляцію ЦНС.

Хоча цетиризин є селективним антагоністом периферичного $H_1$-рецепторів і відносно вільний від антихолінергічної активності, повідомлялося про поодинокі випадки утруднення сечовипускання, розладів акомодації очей і сухості в роті.

Повідомлялося про випадки порушення функції печінки з підвищеним рівнем печінкових ферментів, що супроводжувалися підвищеним рівнем білірубіну. В основному це зникає після припинення лікування цетиризину дигідрохлоридом.

Подвійні сліпі контрольовані клінічні дослідження, в яких порівнювали цетиризин з плацебо або іншими антигістамінними препаратами в рекомендованому дозуванні (10 мг на добу для цетиризину), з яких доступні кількісні дані з безпеки, включали понад 3200 суб'єктів, які зазнали впливу цетиризину.

У плацебо-контрольованих дослідженнях повідомлялося про такі побічні реакції на цетиризин у дозі 10 мг з частотою 1,0 % або вище:

| **Побічні реакції** | **Цетиризин 10 мг (n 3260)** | **Плацебо (n = 3061)** |
|---|---|---|
| Загальні розлади та реакції у місці введення<br>Втома | <br>1,63 % | <br>0,95 % |
| З боку нервової системи<br>Запаморочення<br>Головний біль | <br>1,10 %<br>7,42 % | <br>0,98 %<br>8,07 % |
| З боку шлунково-кишкового тракту<br>Біль у животі<br>Сухість у роті<br>Нудота | <br>0,98 %<br>2,09 %<br>1,07 % | <br>1,08 %<br>0,82 %<br>1,14 % |
| З боку психіки<br>Сонливість | <br>9,63 % | <br>5,00 % |
| З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння<br>Фарингіт | <br>1,29 % | <br>1,34 % |

Хоча статистично частіше, ніж при застосуванні плацебо, сонливість у більшості випадків була від легкої до помірної. Об'єктивні тести, як показали інші дослідження, продемонстрували, що звичайна повсякденна активність не змінюється при рекомендованій добовій дозі у здорових молодих добровольців.

**Педіатрична популяція**

Побічними реакціями з частотою 1 % або вище у дітей віком від 6 місяців до 12 років, включених у плацебо-контрольовані клінічні дослідження:

| **Побічні реакції** | **Цетиризин (n=1656)** | **Плацебо (n = 1294)** |
|---|---|---|
| З боку шлунково-кишкового тракту<br>Діарея | 1,0 % | 0,6 % |
| З боку психіки<br>Сонливість | 1,8 % | 1,4 % |
| З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння<br>Риніт | 1,4 % | 1,1 % |
| Загальні розлади та реакції у місці введення<br>Втома | 1,0 % | 0,3 % |

**Постмаркетинговий досвід**

На додаток до побічних реакцій, про які повідомлялося під час клінічних досліджень та перелічених вище, у постмаркетинговому досвіді повідомляли про такі небажані ефекти.

Небажані ефекти описані відповідно до класу органів системи MedDRA та за приблизною частотою на основі постмаркетингового досвіду.

Частоти визначаються наступним чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ від 1/100 до <1/10); нечасто (≥ від 1/1000 до <1/100); рідко (від ≥ від 1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не може бути оцінений за наявними даними).

***• Порушення з боку крові та лімфи***

Дуже рідко: тромбоцитопенія

***• З боку імунної системи***

Рідко: гіперчутливість

Дуже рідко: анафілактичний шок

***• Порушення обміну речовин і харчування***

Частота невідома: підвищений апетит

***• Психічні розлади***

Нечасто: збудження

Рідко: агресія, сплутаність свідомості, депресія, галюцинації, безсоння

Дуже рідко: тики

Частота невідома: суїцидальні думки, нічні кошмари

***• З боку нервової системи***

Нечасто: парестезія

Рідко: судоми

Дуже рідко: дисгевзія, синкопе, тремор, дистонія, дискінезія

Частота невідома: амнезія, порушення пам'яті

***• З боку органів зору***

Дуже рідко: порушення акомодації, нечіткість зору, окулогірний криз

***• З боку вуха і лабіринту***

Частота невідома: запаморочення

***• З боку серця***

Рідко: тахікардія

***• З боку шлунково-кишкового тракту***

Нечасто: діарея

***• З боку гепатобіліарної системи***

Рідко: порушення функції печінки (підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, γ -ГТ та білірубіну)

Частота невідома: гепатит

***• З боку шкіри та підшкірної клітковини***

Нечасто: свербіж, висип

Рідко: кропив'янка

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, фіксований медикаментозний висип

Частота невідома: гострий генералізований екзантематозний пустульоз

***• З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини***

Частота невідома: артралгія, міалгія

***• З боку нирок та сечовидільної системи***

Дуже рідко: дизурія, енурез

Частота невідома: затримка сечі

***• Загальні розлади та реакції у місці введення***

Нечасто: астенія, нездужання

Рідко: набряки

***• Розслідування***

Рідко: маса тіла підвищена.

**Опис окремих побічних реакцій**

Після відміни цетиризину повідомлялося про свербіж (інтенсивний свербіж) та/або кропив'янку.

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 повідомляти 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 блістері; 1 або 2 блістери у коробці.

**Категорія відпуску.**

Без рецепта.

**Виробник.**

ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.