ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

амертил®

Склад:

діюча речовина: cetirizine;

1 таблетка містить цетиризину дигідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, кросповідон, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору, з лінією розлому з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину.

Код АТХ R06A E07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цетиризин, метаболіт гідроксизину, що утворюється в організмі людини, є потужним селективним антагоністом периферичних H_1-рецепторів. Дослідження зв'язування з рецептором *in vitro* не виявили афінності до інших H_1-рецепторів.

Було доведено, що крім цього анти-H_1-ефекту, цетиризин чинить протиалергічну дію: у дозі 10 мг 1–2 рази на добу він інгібує пізню стадію мобілізації еозинофілів у шкірі та кон'юнктиві пацієнтів з атопічним дерматитом, яким була проведена провокаційна проба на наявність алергії.

Цетиризин у дозі 5 мг та 10 мг пригнічує шкірні алергічні реакції, спричинені високими концентраціями гістаміну у шкірі, однак кореляції з ефективністю не встановлено.

У дослідженні серед дітей віком від 5 до 12 років не було виявлено звикання до

антигістамінового ефекту (пригнічення шкірних алергічних реакцій) цетиризину. Коли після застосування повторних доз цетиризину лікування препаратом припинилося, зазвичай реакція шкіри на гістамін відновлювалася впродовж 3 днів.

У дослідженні з участю пацієнтів з алергічним ринітом на тлі бронхіальної астми легкого або середнього ступеня тяжкості цетиризин у дозі 10 мг 1 раз на добу зменшував симптоми риніту, не впливаючи при цьому на легеневу функцію. Це дослідження підтверджує безпеку застосування цетиризину пацієнтам з алергією, які мають бронхіальну астму легкого або середнього ступеня тяжкості.

Цетиризин, призначений у високій дозі 60 мг упродовж 7 днів, не спричиняв статистично достовірного збільшення тривалості інтервалу QT на ЕКГ.

Продемонстровано, що у рекомендованих дозах цетиризин покращує якість життя пацієнтів з цілорічним та сезонним алергічним ринітом.

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація у рівноважному стані становить приблизно 300 нг/мл і досягається протягом 1 ± 0,5 год. Після прийому цетиризину у добовій дозі 10 мг впродовж 10 днів кумуляція не спостерігалася.

Прийом їжі не знижує ступінь абсорбції цетиризину, проте знижує швидкість його абсорбції. Біодоступність цетиризину у формі розчину, капсул або таблеток є однаковою.

Уявний об’єм розподілу становить 0,5 л/кг, а зв’язування цетиризину з протеїнами плазми крові – 93 ± 0,3 %. Цетиризин не впливає на зв’язування варфарину з протеїнами плазми крові.

Цетиризин не зазнає значного пресистемного метаболізму. Приблизно $^{2}/_{3}$ речовини виділяється з сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення становить майже 10 годин.

У діапазоні доз від 5 до 60 мг фармакокінетика цетиризину є лінійною.

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 особами. 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. У дітей віком до 7 років та 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 з легким ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну вище 40 мл/хв) та у здорових добровольців. У пацієнтів з помірним ступенем порушення функції нирок спостерігалося збільшення періоду напіввиведення у 3 рази та зниження кліренсу на 70 % порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів, яким проводиться 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 з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня необхідно коригувати дозування препарату.

Пацієнти з порушенням функції печінки: у пацієнтів з хронічним захворюванням 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 дозування пацієнтам з 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.

Гіперчутливість до цетиризину, до будь-якого іншого компонента лікарського засобу, до гідроксизину або будь-яких похідних піперазину в анамнезі. Тяжке порушення функції нирок при кліренсі креатиніну менше 10 мл/хв.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження фармакокінетичної взаємодії проводилися для цетиризину та псевдоефедрину, циметидину, кетоконазолу, еритроміцину, азитроміцину – 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 дослідженнях застосування цетиризину з циметидином, гліпізидом, діазепамом та псевдоефедрином не виявлено доказів побічних фармакодинамічних взаємодій.

У дослідженнях застосування цетиризину з 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 порушувалася (–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.

Одночасний прийом препарату з алкоголем або іншими засобами, що пригнічують центральну

нервову систему, може спричинити додаткове погіршення уваги та порушення працездатності, хоча цетиризин не потенціює ефект алкоголю (при рівнях алкоголю у крові 0,5 г/л).

Особливості застосування.

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

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

Антигістамінні препарати пригнічують 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). Добову дозу слід зменшити вдвічі у хворих із нирковою і печінковою недостатністю.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати хворим зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або із глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

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 інтенсивними і може знадобитися повторне застосування лікування після його припинення. Тільки у разі зникнення симптомів можна повторно розпочати лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Недостатньо даних щодо впливу препарату у період вагітності. Призначати препарат вагітним жінкам слід з обережністю 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.

Фертильність.

Згідно з обмеженими даними, небезпечного впливу на фертильність людини, не виявлено. У дослідженнях на тваринах не було виявлено шкідливої дії на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або

іншими механізмами.

Об’єктивне визначення здатності керувати автотранспортом, латентності сну та здатності працювати на складальному конвеєрі не показало клінічно значущого впливу при застосуванні лікарського засобу у рекомендованій дозі 10 мг.

Пацієнтам, які керують автотранспортом, задіяні на потенційно небезпечних роботах або обслуговують механізоване обладнання, не слід перевищувати рекомендовані дози та слід враховувати реакцію власного організму на препарат.

У чутливих пацієнтів одночасний прийом препарату з іншими засобами, що пригнічують центральну нервову систему, може спричинити додаткове погіршення уваги.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують всередину.

Діти віком від 6 до 12 років: 5 мг 2 рази на добу (½ таблетки 2 рази на добу).

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 тяжкого ступеня. Даних щодо співвідношення ефективність/безпека для пацієнтів з порушенням функції нирок немає. Оскільки цетиризин виводиться переважно нирками (див. розділ «Фармакологічні властивості»), то у випадках, коли не можна застосувати інший метод лікування, інтервали між дозами необхідно встановлювати індивідуально. Коригувати дозу препарату потрібно відповідно до нижченаведеної таблиці. Для того, щоб користуватися цією таблицею дозування, потрібно розрахувати кліренс креатиніну пацієнта (КК) в мл/хв. КК (мл/хв) може бути розрахований за допомогою визначеного рівня креатиніну в сироватці крові (мг/дл) з використанням формули:

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

Таблиця 1

Корекція дозування для дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок

Група	Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза та частота

Норма	≥ 80	10 мг 1 раз на добу
Легкий ступінь	50–79	10 мг 1 раз на добу
Помірний ступінь	30–49	5 мг 1 раз на добу
Тяжкий ступінь	< 30	5 мг 1 раз кожні 2 дні
Термінальна стадія хвороби нирок – пацієнти, які потребують діалізу	< 10	Протипоказано

Дітям із нирковою недостатністю дозу слід підбирати індивідуально, враховуючи значення ниркового кліренсу, а також вік та масу тіла.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Для пацієнтів, які мають лише порушення функції печінки, немає потреби коригувати дозу.

Пацієнти з печінковою та нирковою недостатністю. Рекомендується коригувати дозу.

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально залежно від перебігу захворювання.

Діти.

Лікарський засіб призначають дітям віком від 6 років. Препарат у формі таблеток, вкритих оболонкою, не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки дана лікарська форма не дає можливості підібрати необхідну дозу.

Передозування.

Симптоми. Симптоми, що спостерігаються при передозуванні цетиризину, 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.

Цетиризин при застосуванні у рекомендованих дозах має незначний побічний вплив на центральну нервову систему, що включає сонливість, підвищену втомлюваність, запаморочення

та головний біль. У деяких випадках повідомлялося про парадоксальну стимуляцію центральної нервової системи.

Хоча цетиризин є селективним антагоністом периферичних H_1-рецепторів та майже не чинить антихолинергічної дії, повідомлялося про поодинокі випадки виникнення утруднення сечовипускання, порушення акомодації ока, сухості у роті.

Повідомлялося про випадки порушення функції печінки, що характеризувалися підвищеними рівнями ферментів печінки, які супроводжувалися підвищеним рівнем білірубіну. Зазвичай стан нормалізувався після припинення прийому препарату.

Клінічні дослідження

Існують дані щодо безпеки застосування цетиризину у більше ніж 3200 досліджуваних, які брали участь у подвійних сліпих контрольованих дослідженнях з метою порівняння цетиризину з плацебо або іншими антигістамінними препаратами у рекомендованій дозі (10 мг цетиризину щоденно).

Підсумувавши ці дані, за результатами плацебо-контрольованих досліджень повідомляли про появу побічних дій у разі застосування цетиризину 10 мг із частотою виникнення 1,0 % або більше (таблиця 2).

Таблиця 2

Побічна дія (термінологія побічних дій ВООЗ)	Цетиризин 10 мг (n = 3260)	Плацебо (n = 3061)
Організм у цілому – загальні порушення Втомлюваність	 1,63 %	 0,95 %
З боку центральної та периферичної нервової системи Запаморочення Головний біль	 1,10 % 7,42 %	 0,98 % 8,07 %
З боку шлунково-кишкового тракту Біль у шлунку Сухість в роті Нудота	 0,98 % 2,09 % 1,07 %	 1,08 % 0,82 % 1,14 %
З боку психіки Сонливість	 9,63 %	 5,00 %
З боку дихальних шляхів Фарингіт	 1,29 %	 1,34 %

Хоча з точки зору статистики сонливість виникала частіше, ніж у групі плацебо, у більшості випадків вона була легкого або помірного ступеня. Як і під час проведення інших досліджень, результати об’єктивних досліджень підтвердили, що прийом рекомендованої добової дози не спричиняє негативного впливу на повсякденну діяльність у здорових досліджуваних.

Таблиця 3

Небажані реакції з частотою виникнення 1 % та більше у дітей віком від 6 місяців до 12 років під час проведення плацебо-контрольованих клінічних досліджень

Побічна дія (термінологія побічних дій ВООЗ)	Цетиризин (n = 1656)	Плацебо (n = 1294)
З боку шлунково-кишкового тракту Діарея	1,0 %	0,6 %
З боку психіки Сонливість	1,8 %	1,4 %
З боку дихальних шляхів Риніт	1,4 %	1,1 %
Організм у цілому – загальні порушення Втомлюваність	1,0 %	0,3 %

–

Спостереження після виведення препарату на ринок

Окрім побічних дій, про які повідомляли у рамках проведення клінічних досліджень та які наведені вище, після виведення препарату на ринок повідомляли про побічні дії, наведені нижче.

Побічні дії, про які повідомляли після виведення препарату на ринок, наведені відповідно до класифікації за класами систем органів (система MedDRA) та частоти виникнення.

Дані щодо частоти виникнення визначені таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (частоту не можна визначити на основі існуючих даних).

Таблиця 4

Побічна дія і частота (система MedDRA)	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
Загальні порушення	Астенія Нездужання	Набряк		
З боку нервової системи	Парестезія	Судоми	Дисгевзія Дискінезія Дистонія Непритомність Тремор	Амнезія Порушення пам’яті
З боку психіки	Психічне збудження з тривожністю (ажитація)	Агресивність Сплутаність свідомості Депресія Галюцинації Безсоння	Тик	Суїцидальні думки Кошмарні сновидіння
З боку травного тракту	Діарея			
З боку гепатобіліарної системи		Порушення функції печінки (підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранс-пептидази та білірубіну)		Гепатити
З боку серця		Тахікардія		
З боку системи крові			Тромбоцитопе-нія	

Побічна дія і частота (система MedDRA)	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
З боку органів зору			Порушення акомодації Нечіткість зору Мимовільні рухи очного яблука	
З боку органів слуху				Вертиго
З боку сечовидільної системи			Дизурія Енурез	Затримка сечі
З боку шкіри	Свербіж Висипання	Кропив’янка	Ангіоневротич-ний набряк Місцеві медикаментозні висипи	Гострий генералізований екзантематоз-ний пустульоз
З боку кістково-м’язової системи				Артралгія
З боку імунної системи		Гіперчутливість	Анафілактич-ний шок	
З боку метаболізму				Підвищений апетит
Лабораторні показники		Збільшення маси тіла		

Опис окремих побічних реакцій

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

По 10 таблеток у блістері, по 1 або 2, або 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Біофарм Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Валбжиска 13, 60-198 Познань, Польща.