ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОДАК®

(ZODAC®)

***Склад*:**

діюча речовина: цетиризину дигідрохлорид;

1 мл розчину містить цетиризину дигідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: метилпарабен (Е 218); пропілпарабен (Е 216); гліцерин (85 %); пропіленгліколь; сахарин натрію; натрію ацетату тригідрат; кислота оцтова льодяна; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі оральні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або ледь жовтуватого кольору розчин.

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. У дослідженнях зв'язування 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 дозуванні 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/добу інгібує приплив еозинофілів у бронхоальвеолярній рідині протягом пізньої фази звуження бронхів, спричиненої вдиханням алергенів у пацієнтів, 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.

Дослідження у здорових добровольців показали, що цетиризин у дозах 5 та 10 мг потужно інгібує виникнення пухирців та почервоніння, спричинених дуже високими концентраціями гістаміну в шкірі, однак не було виявлено ніякої кореляції з ефективністю. Початок дії після

разового прийому дози 10 мг наступає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години – у 95 % осіб. Дія триває як мінімум 24 години після разового прийому. У 35-денному дослідженні 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 6-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні з участю 186 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 дослідження підтверджує безпеку застосування цетиризину хворим на бронхіальну астму легкого та помірного ступеня тяжкості.

У плацебо-контрольованому дослідженні призначення цетиризину у високій добовій дозі 60 мг на добу впродовж 7 днів 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 год. При призначенні у добовій дозі 10 мг протягом 10 днів кумуляції цетиризину не спостерігалося. Розподіл фармакокінетичних параметрів, таких як піковий рівень (C_{max}) та площа під кривою (AUC), є однорідним у здорових добровольців.

Об’єм абсорбції цетиризину не зменшувався при одночасному прийомі з їжею, 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 % у 16 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 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. Для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня необхідно коригувати дозування 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 дозування пацієнтам із порушенням функції печінки необхідна лише тоді, коли у таких пацієнтів є одночасно і порушення функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб показаний для полегшення назальних та очних симптомів сезонного і постійного алергічного риніту та хронічної ідіопатичної кропив’янки у дорослих та дітей віком від 2 років.

Протипоказання.

Гіперчутливість до цетиризину, до будь-якого 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.

З огляду на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості цетиризину, а також на його профіль переносимості жодних взаємодій для цього антигістамінного засобу не очікується. Впродовж усього періоду проведення досліджень міжлікарської взаємодії, зокрема з псевдоефедрином чи теофіліном в дозі 400 мг на добу, жодних фармакодинамічних чи статистично значущих фармакокінетичних взаємодій не відмічалося.

Дослідження фармакокінетичної взаємодії проводилися для цетиризину та псевдоефедрину, антипірину, 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 розподіл теофіліну не змінювався 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 розподіл ритонавіру дещо змінювався (–11 %) при одночасному прийомі цетиризину.

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

У чутливих пацієнтів одночасне вживання алкоголю або інших депресантів центральної нервової системи може спричинити додаткове зниження уваги та погіршення працездатності, хоча цетиризин не посилює дію алкоголю (при рівні алкоголю в крові 0,5 г/л).

Особливості застосування.

При прийомі у терапевтичних дозах не спостерігалося 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 шкірну алергічну пробу, тому перед її проведенням прийом лікарського засобу 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).

Метилпарабен та пропілпарабен, що входять до складу препарату, можуть викликати алергічні реакції (можливо, відстрочені).

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 лікування після його припинення.

Педіатрична популяція

Застосування препарату немовлятам та дітям раннього дошкільного віку (до 2 років) не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Недостатньо даних щодо впливу препарату у період вагітності. Дослідження на

тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток. Призначати препарат вагітним жінкам слід з обережністю і тільки 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. Доступні обмежені дані щодо впливу на людську фертильність, проте жодного шкідливого впливу не було виявлено. Дані досліджень на тваринах не показали шкідливого впливу на людську фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Об'єктивне оцінювання здатності керувати автотранспортом, наявності прихованої сонливості та здатності працювати на складальному конвеєрі не показало клінічно значущого впливу лікарського засобу при застосуванні у рекомендованій дозі 10 мг.

Пацієнтам, які керують автотранспортом, задіяні на потенційно небезпечних роботах або обслуговують механізоване обладнання, не слід перевищувати рекомендовані дози та необхідно 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 та зниження продуктивності.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати всередину.

Дітям віком від 2 до 6 років: по 2,5 мг 2 рази на добу (по 5 крапель 2 рази на добу).

Дітям віком від 6 до 12 років: по 5 мг 2 рази на добу (по 10 крапель 2 рази на добу).

Дорослим і дітям віком від 12 років: 10 мг 1 раз на добу (20 крапель).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна (за умови нормальної функції нирок).

Пацієнти із порушенням функції нирок (помірний та тяжкий ступінь). Дозування має бути індивідуальним, залежно від стану функції нирок. Слід відкоригувати дозу відповідно до нижченаведеної таблиці. Щоб скористатися таблицею, необхідно визначити кліренс креатиніну (КК) пацієнта у мл/хв. Значення КК (мл/хв) можна визначити за креатиніном сироватки крові (мг/дл) за допомогою формули:

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

Корекція дозування для дорослих пацієнтів із порушенням функції нирок

Група	Кліренс креатиніну (мл/хв)	Дозування та частота
Нормальна функція	≥ 80	10 мг 1 раз на добу
Легка форма порушення	50–79	10 мг 1 раз на добу
Помірна форма	30–49	5 мг 1 раз на добу
Тяжка форма	< 30	5 мг 1 раз на 2 дні
Кінцева стадія хвороби нирок – пацієнти, яким проводять діаліз	< 10	Протипоказано

Дітям із порушенням функції нирок дозування коригувати індивідуально, залежно від значення кліренсу креатиніну пацієнта, віку та маси тіла.

Пацієнтам із порушенням функції печінки. Немає потреби у корекції дози при порушенні тільки функції печінки.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки та нирок. Рекомендовано коригувати дозу (див. вище розділ «Пацієнти з порушенням функції нирок»).

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально залежно від перебігу захворювання.

Метод застосування.

Лікарський засіб слід накрапати в ложку або розчинити у воді та приймати перорально.

Якщо застосовувати розведення, слід враховувати, особливо при застосуванні дітям, що об’єм води, до якого додаються краплі, має відповідати кількості рідини, яку може проковтнути пацієнт. Розбавлений розчин слід приймати негайно.

Діти.

Препарат призначати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми. Симптоми, що спостерігалися після суттєвого передозування цетиризину, головним чином пов’язані з впливом на центральну нервову систему або з ефектами, що можуть вказувати на антихолінергічну дію. Побічні ефекти, про які повідомлялося після прийому дози, що перевищувала щонайменше у 5 разів рекомендовану добову дозу, включають: сплутаність свідомості, діарею, вертиго, підвищену втомлюваність, головний біль, нездужання, мідріаз, свербіж, неспокій, седацію, сонливість, ступор, тахікардію, тремор, затримку

сечовипускання.

Лікування. Специфічний антидот цетиризину невідомий. При передозуванні рекомендована симптоматична та підтримуюча терапія. Промивання шлунка слід проводити якнайшвидше після прийому препарату. Цетиризин неефективно виводиться при проведенні діалізу.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження показали, що цетиризин при застосуванні у рекомендованих дозах має незначний побічний вплив на центральну нервову систему, що включає сонливість, підвищену втомлюваність, вертиго, та головний біль. У деяких випадках повідомлялося про парадоксальну стимуляцію центральної нервової системи.

Метилпарагідроксибензоат та пропілпарагідроксибензоат, що входять до складу оральних крапель, можуть спричиняти розвиток алергічних реакцій (можливо, відстрочених).

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 із підвищенням рівня білірубіну. Зазвичай стан нормалізувався після припинення прийому препарату.

У подвійно сліпих, контрольованих клінічних дослідженнях, в яких проводилось порівняння цетиризину з плацебо або з рекомендованими дозами (10 мг на добу для цетиризину) інших антигістамінних засобів та в результаті яких були представлені кількісні дані стосовно безпеки, взяло участь понад 3200 пацієнтів, які приймали цетиризин.

У плацебо-контрольованих дослідженнях при застосуванні цетиризину в дозі 10 мг у щонайменше 1,0 % пацієнтів спостерігалися такі небажані ефекти:

Небажаний ефект (за термінологією ВООЗ)	Цетиризин 10 мг (n = 3260)	Плацебо (n = 3061)
Загальні порушення підвищена втомлюваність	 1,63 %	 0,95 %
З боку нервової системи вертиго головний біль	 1,10 % 7,42 %	 0,98 % 8,07 %
З боку шлунково-кишкового тракту біль у шлунку сухість у роті нудота	 0,98 % 2,09 % 1,07 %	 1,08 % 0,82 % 1,14 %
З боку психіки сонливість	 9,63 %	 5,00 %
З боку дихальної системи запалення глотки фарингіт	 1,29 %	 1,34 %

З боку центральної та периферичної нервової системи		
вертиго	1,10 %	0,98 %
головний біль	7,42 %	8,07 %

Незважаючи на те, що сонливість зустрічалась статистично більш часто, ніж у групі плацебо, у більшості випадків сонливість була легкою або помірною. Інші дослідження показали, що у здорових молодих добровольців прийом лікарського засобу в рекомендованій добовій дозі не впливає на звичайну повсякденну активність.

Побічні ефекти, що спостерігалися у плацебо-контрольованих дослідженнях щонайменше у 1 % дітей віком від 6 місяців до 12 років:

Небажаний ефект (за Термінологією небажаних реакцій 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 дихальної системи риніт	1,4 %	1,1 %
Загальні порушення підвищена втомлюваність	1,0 %	0,3 %

Постмаркетингові спостереження.

Побічні ефекти наведені за системами органів згідно з MedDRA та за частотою.

Частоту визначено таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (від ≥1/100 до <1/10); нечасто (від ≥1/1000 до <1/100); рідко (від ≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Обстеження

Рідко: збільшення маси тіла.

З боку серця

Рідко: тахікардія.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже рідко: тромбоцитопенія.

З боку нервової системи

Нечасто: парестезія.

Рідко: судоми.

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

Частота невідома: амнезія, порушення пам’яті.

З боку органів зору

Дуже рідко: порушення акомодації кришталика, нечіткість зору, порушення рухів очного яблука.

З боку органів слуху та рівноваги

Частота невідома: вертиго.

З боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: діарея.

З боку нирок та сечовивідної системи

Дуже рідко: дизурія, енурез.

Частота невідома: затримка сечі.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: свербіж, висипання.

Рідко: кропив’янка.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, фіксована медикаментозна екзантема, місцеві медикаментозні висипи.

Частота невідома: гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

Після відміни цетиризину повідомлялося про виникнення сверблячки та (або) кропив’янки.

Загальні порушення

Нечасто: астенія, відчуття втоми.

Рідко: набряк.

З боку скелетно-м’язової та сполучної тканини

Частота невідома: артралгія.

З боку імунної системи

Рідко: гіперчутливість.

Дуже рідко: анафілактичний шок.

Частота невідома: алергічні реакції (можливо, відстрочені).

З боку гепатобіліарного тракту

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

Частота невідома: гепатит.

З боку психіки

Нечасто: тривожність.

Рідко: агресивність, сплутаність свідомості, депресія, галюцинації, безсоння.

Дуже рідко: нервовий тик.

Частота невідома: суїцидальні думки, нічні кошмари.

З боку харчування та обміну речовин

Частота невідома: підвищений апетит.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 20 мл розчину у флаконі з крапельницею, по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

Ей. Наттерманн енд Сайі. ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Наттерманналея 1, Кельн, Нордрейн-Вестфален, 50829, Німеччина.

Заявник.

ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна.

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.