

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОДАК[®]

(ZODAC[®])

Склад:

діюча речовина: цетиризину дигідрохлорид;

1 таблетка містить цетиризину дигідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон 30, магнію стеарат, гіпромелоза (2910/5), поліетиленгліколь (макрогол 6000), тальк, титану діоксид (Е 171), емульсія симетикону (SE 4).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, продовгуватої форми, білого або майже білого кольору з розподільчою рискою 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 H₁-рецепторів. Дослідження зв'язування з рецептором в умовах *in vitro* не показали значної афінності до інших рецепторів, крім H₁-рецепторів.

Було показано, що окрім цього анти-H₁ ефекту, цетиризин спричиняє антиалергічну дію: у дозі 10 мг 1 або 2 рази на добу він інгібує пізню стадію мобілізації еозинофілів у шкірі та кон'юнктиві пацієнтів з atopічним дерматитом, яким була проведена провокаційна проба на наявність алергії.

Дослідження серед здорових добровольців показали, що цетиризин у дозах 5 та 10 мг виражено інгібує реакції з появою пухирів та запальної гіперемії, що спричинені дуже високими концентраціями гістаміну в шкірі, проте кореляції з ефективністю не встановлено.

Під час проведення дослідження серед дітей віком від 5 до 12 років впродовж 35 днів не було виявлено звикання до антигістамінного ефекту цетиризину (пригнічення появи пухирів та запальної гіперемії). Коли після застосування повторних доз цетиризину лікування препаратом припинялося, нормальна реакція шкіри на гістамін відновлювалася впродовж 3 днів.

Під час 6-тижневого плацебо-контрольованого дослідження з участю 186 пацієнтів з алергічним ринітом на тлі бронхіальної астми легкого чи середнього ступеня тяжкості цетиризин у дозі 10 мг 1 раз на добу зменшував симптоми риніту, не впливаючи при цьому на функцію легень. Це дослідження підтверджує безпеку застосування цетиризину пацієнтам з алергією, які мають бронхіальну астму легкого або середнього ступеня тяжкості.

У плацебо-контрольованому дослідженні застосування цетиризину, що призначався у високій дозі 60 мг впродовж 7 днів, не спричинювало статистично значущого подовження інтервалу QT.

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

Фармакокінетика.

Пікова плазматична концентрація у стані рівноваги становить приблизно 300 нг/мл і досягається протягом $1,0 \pm 0,5$ год. Після прийому цетиризину у добовій дозі 10 мг впродовж 10 днів кумуляція не спостерігалася. Розподіл таких фармакокінетичних параметрів, як максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та площа під фармакокінетичною кривою (AUC), є однорідним серед добровольців.

Ступінь абсорбції цетиризину не знижується при прийомі їжі, проте знижується швидкість його абсорбції. Біодоступність цетиризину у формі розчину, капсул або таблеток є подібною.

Передбачуваний об'єм розподілу в організмі становить 0,50 л/кг. Відсоток зв'язування цетиризину з білками плазми крові становить $93 \pm 0,3$ %. Цетиризин не впливає на зв'язування варфарину з білками плазми крові.

Цетиризин не зазнає значного метаболізму при першому проходженні. Приблизно 2/3 речовини виділяється з сечею у незміненому вигляді. Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 10 годин.

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

Особливі популяції пацієнтів.

Пацієнти літнього віку: після однократного перорального прийому препарату в дозі 10 мг період напіввиведення збільшився приблизно на 50 %, а кліренс зменшився на 40 % у 16 пацієнтів літнього віку порівняно зі звичайними пацієнтами. Зниження кліренсу цетиризину у цих добровольців літнього віку, очевидно, пов'язане зі зниженням у них функції нирок.

Діти, немовлята та діти раннього дошкільного віку: період напіввиведення цетиризину становив приблизно 6 годин у дітей віком від 6 до 12 років, а у дітей віком від 2 до 6 років – 5 годин. У немовлят та дітей раннього дошкільного віку (від 6 до 24 місяців) цей показник знижений до 3,1 години.

Пацієнти з порушенням функції нирок: фармакокінетичні показники препарату були подібними у пацієнтів з легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну вище 40 мл/хв) та здорових добровольців. У пацієнтів з помірним порушенням функції нирок відзначалося трикратне збільшення періоду напіввиведення та зниження кліренсу на 70 % порівняно зі здоровими добровольцями.

У пацієнтів, які перебували на гемодіалізі (кліренс креатиніну нижче 7 мл/хв), після однократного перорального прийому цетиризину в дозі 10 мг відзначалося трикратне збільшення періоду напіввиведення та зниження кліренсу на 70 % порівняно зі звичайними пацієнтами. Цетиризин погано видаляється за допомогою гемодіалізу. Для пацієнтів з помірним чи тяжким порушенням функції нирок необхідне коригування дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з порушенням функції печінки: у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (гепатоцелюлярними, холестатичними захворюваннями та біліарним цирозом), які однократно прийняли 10 чи 20 мг цетиризину, відзначалося збільшення періоду напіввиведення на 50 % та зниження кліренсу на 40 % порівняно зі здоровими пацієнтами. Коригування дози для пацієнтів з порушенням функції печінки необхідне лише у випадку наявності супутнього 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 понад 6 років.

Протипоказання.

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

Тяжке порушення функції нирок з кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв.

Рідкісні спадкові форми непереносимості галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

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 відмічалось.

Дослідження фармакокінетичної взаємодії проводили для цетиризину та псевдоефедрину, антипірину, циметидину, кетоконазолу, еритроміцину, азитроміцину — фармакокінетичних

взаємодій не спостерігалось. У дослідженні багаторазового застосування теофіліну (400 мг 1 раз на добу) та цетиризину спостерігалось 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 псевдоефедриним не виявлено доказів побічних фармакодинамічних взаємодій.

У дослідженнях застосування цетиризину з азитроміцином, еритроміцином, кетоконазолом, теофіліном та псевдоефедриним 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 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 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).

Цетиризин у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, не можна застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими формами галактоземії, спадковим дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози та галактози.

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 у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, не рекомендується дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дозволяє здійснювати необхідне коригування дози.

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 транспортними засобами, наявності прихованої сонливості та спроможності працювати на конвеєрі не виявило якихось 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 та 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.

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: за умови нормальної функції нирок дозу препарату 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 (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. Його можна розрахувати за формулою, знаючи рівень креатиніну в сироватці крові в мг/дл:

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

Корекція 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 на 2 дні
Термінальна стадія хвороби нирок - пацієнти, яким проводять гемодіаліз	< 10	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 важкого ступеня»).

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально залежно від перебігу захворювання.

Діти. Препарат призначати дітям віком від 6 років. Препарат у формі таблеток, вкритих оболонкою, не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає можливості підібрати потрібну 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, вертиго, 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 застосування цетиризину у рекомендованих дозах може призводити до незначних небажаних ефектів на центральну нервову систему, включаючи сонливість, підвищену втомлюваність, вертиго 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 сечовипускання, розлади акомодатії очей та відчуття сухості у роті.

Відомо про випадки порушення функції печінки з підвищенням рівня печінкових ферментів у поєднанні з підвищенням рівня білірубіну. У більшості випадків ці симптоми зникали після припинення лікування цетиризину дигідрохлоридом.

-

У подвійно сліпих контрольованих клінічних або фармакоклінічних дослідженнях порівняння цетиризину та плацебо чи інших антигістамінних препаратів у рекомендованих дозах (10 мг на добу для цетиризину), в яких доступні кількісні дані з безпеки, взяли участь більше 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:

Небажане явище (згідно з термінологією ВООЗ)	Цетиризин 10 мг (n = 3260)	Плацебо (n = 3061)
Організм в цілому - загальні розлади		
Підвищена втомлюваність	1,63 %	0,95 %
Розлади з боку центральної та периферичної нервової системи		
Вертиго	1,10 %	0,98 %
Головний біль	7,42 %	8,07 %

<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Біль у животі	0,98 %	1,08 %
Сухість у роті	2,09 %	0,82 %
Нудота	1,07 %	1,14 %
<i>Розлади з боку психіки</i>		
Сонливість	9,63 %	5,00 %
<i>Розлади з боку дихальної системи</i>		
Фарингіт	1,29 %	1,34 %

Хоча сонливість виникала статистично частіше, ніж у групі плацебо, у більшості випадків її ступінь був легким або помірним. Інші дослідження 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:

Небажані реакції (згідно з термінологією ВООЗ)	Цетиризин (n = 1656)	Плацебо (n = 1294)
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Діарея	1 %	0,6 %
<i>Розлади з боку психіки</i>		
Сонливість	1,8 %	1,4 %
<i>Розлади з боку дихальної системи</i>		
Риніт	1,4 %	1,1 %
<i>Організм у цілому - загальні розлади</i>		
Підвищена втомлюваність	1 %	0,3 %

Досвід післяреєстраційного застосування

Впродовж післяреєстраційного застосування спостерігалися нижченаведені небажані реакції на препарат. За частотою виникнення реакції поділені на групи: нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко (від $< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за доступними даними).

З боку крові та лімфатичної системи

Дуже рідко: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Рідко: гіперчутливість.

Дуже рідко: анафілактичний шок.

З боку психіки

Нечасто: психічне збудження з тривожністю (ажитація).

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

Дуже рідко: нервовий тик.

Частота невідома: суїцидальні думки, нічні кошмари.

З боку нервової системи

Нечасто: парестезія.

Рідко: судоми, рухові розлади.

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

Частота невідома: амнезія, порушення пам'яті.

З боку органів зору

Дуже рідко: розлади акомодатції, нечіткість зору, розлади рухів очних яблук.

З боку серця

Рідко: тахікардія.

З боку органів слуху та рівноваги

Частота невідома: вертиго.

З боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: діарея.

З боку гепатобіліарної системи

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

Частота невідома: гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: свербіж, висипання.

Рідко: кропив'янка.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, фіксована медикаментозна еритема.

Частота невідома: гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

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

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини

Частота невідома: артралгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Дуже рідко: дизурія, енурез.

Частота невідома: затримка сечі.

З боку харчування та обміну речовин:

Частота невідома: підвищений апетит.

Загальні розлади

Нечасто: астенія, нездужання.

Рідко: набряк.

Частота невідома: підвищення апетиту.

Результати досліджень

Рідко: збільшення маси тіла.

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.

№ 30 (10×3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

ТОВ «Зентіва».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

Заявник.

ТОВ «Опелла Хелскеа Україна».

Місцезнаходження заявника.

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