

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**амертил<sup>®</sup>**

### **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 (E 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<sub>1</sub>-рецепторів. Дослідження зв'язування з рецептором *in vitro* не виявили афінності до інших H<sub>1</sub>-рецепторів.

Було доведено, що крім цього анти-H<sub>1</sub>-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 atopічним 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 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.

### Діти

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.

### Фармакокінетика.

#### Всмоктування

Максимальна концентрація у рівноважному стані становить приблизно 300 нг/мл і досягається протягом  $1 \pm 0,5$  год. Розподіл фармакокінетичних параметрів, таких як максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{max}$ ) та площа під фармакокінетичною кривою (AUC), є унімодальним. Ступінь всмоктування цетиризину не зменшується під час прийому їжі, проте швидкість всмоктування знижується. Біодоступність цетиризину у формі розчину, капсул або таблеток є однаковою.

#### Розподіл

Уявний об'єм розподілу становить 0,5 л/кг, а зв'язування цетиризину з білками плазми крові -  $93 \pm 0,3$  %. Цетиризин не впливає на зв'язування варфарину з білками плазми крові.

#### Метаболізм

Цетиризин не зазнає значного пресистемного метаболізму.

#### Елімінація

Кінцевий період напіввиведення становить майже 10 годин, не спостерігається накопичення цетиризину після щоденного прийому 10 мг протягом 10 днів. Близько  $\frac{2}{3}$  прийнятої дози виводиться у незміненому вигляді із сечею.

#### Лінійність або нелінійність

Цетиризин демонструє лінійну фармакокінетику в діапазоні доз від 5 до 60 мг.

#### Окремі групи пацієнтів

*Пацієнти із порушенням функції нирок.* Фармакокінетика цетиризину 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

спостерігалось 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 спостерігалось 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Пацієнти із 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 спостерігалось 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.

*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 та 5 годин у дітей віком 2-6 років. У дітей віком від 6 до 24 місяців цей показник скорочений до 3,1 години.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Цетиризин показаний дорослим та дітям віком від 6 років:

- для симптоматичної терапії назальних та очних симптомів сезонного та постійного алергічного риніту,
- для полегшення симптомів хронічної ідіопатичної кропив'янки.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до цетиризину або інших компонентів лікарського засобу, а також до гідроксизину або будь-яких похідних піперазину в анамнезі.

Не застосовувати пацієнтам із термінальною стадією ниркової недостатності з рШКФ (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації) нижче 15 мл/хв.

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

З огляду на фармакокінетику, фармакодинаміку та профіль переносності цетиризину виникнення будь-яких видів взаємодій під час прийому цього антигістамінного засобу не очікується. Зокрема, дослідження взаємодії лікарських засобів не показали ні фармакодинамічної, ні якоїсь суттєвої фармакокінетичної взаємодії при одночасному прийомі із псевдоефедрином або теофіліном (400 мг/добу).

Ступінь всмоктування цетиризину не знижується при вживанні їжі, хоча швидкість всмоктування зменшується.

У чутливих пацієнтів одночасне вживання алкоголю або засобів, що пригнічують центральну нервову систему, може спричинити додаткове зниження швидкості реакції та концентрації уваги, хоча цетиризин не посилює ефект алкоголю (при рівні алкоголю в крові 0,5 г/л).

## ***Особливості застосування.***

При застосуванні цетиризину у терапевтичних дозах не спостерігалось клінічно значущих взаємодій з алкоголем (при рівні алкоголю у крові 0,5 г/л). Попри це слід обережно застосовувати цей лікарський засіб у разі 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 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).

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.

Діти. Застосування препарату у формі таблеток, вкритих оболонкою, не рекомендується дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дозволяє здійснювати необхідне коригування дози. Рекомендується використовувати цетиризин у лікарській формі, призначеній для дітей.

Не слід застосовувати лікарський засіб пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносність галактози, дефіцит лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, вкриту оболонкою, тобто фактично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Проспективні дані щодо цетиризину не свідчать про підвищений ризик токсичного

впливу на матір або плід/ембріон порівняно з фоновими показниками. Дослідження на тваринах не виявили прямого чи непрямого шкідливого впливу на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток. Проте лікарський засіб слід обережно призначати вагітним жінкам.

*Годування груддю.* Цетиризин проникає в грудне молоко. Не можна виключити ризик виникнення побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Цетиризин проникає у грудне молоко людини у концентраціях, що становлять 25–90 % від концентрації у плазмі крові залежно від проміжку часу після застосування препарату. Тому жінкам, які годують груддю, цетиризин слід застосовувати з обережністю.

*Фертильність.* Доступні дані щодо впливу цетиризину на фертильність людини обмежені, але жодних небезпечних явищ виявлено не було. Результати досліджень на тваринах не вказують на негативний вплив на репродуктивну функцію.

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

Об'єктивне визначення здатності керувати автотранспортом, працювати з механізмами та ступеня сонливості не показало жодного клінічно значущого впливу при застосуванні лікарського засобу у рекомендованій дозі 10 мг. Однак пацієнтам, які відчувають сонливість, слід утримуватись від керування автомобілем, роботи з механізмами та від інших потенційно небезпечних видів діяльності. Пацієнти не повинні перевищувати рекомендовані дози та мають враховувати реакцію власного організму на препарат.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Застосовують всередину, запиваючи 1 склянкою рідини. Таблетку можна ділити на дві рівні дози.

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

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

*Пацієнти літнього віку.* Наявні дані не свідчать про необхідність зниження дози для пацієнтів літнього віку за умови нормальної функції нирок.

*Пацієнти із порушенням функції нирок.* Немає даних щодо співвідношення ефективності/безпеки для пацієнтів із порушенням функції нирок. Оскільки цетиризин в основному виводиться нирками (див. розділ «Фармакологічні властивості»), у випадках, коли неможливо застосувати альтернативне лікування, інтервали між прийомами доз слід підбирати індивідуально. Для корекції дози слід керуватися таблицею 1.

Таблиця 1

Корекція дозування для дорослих пацієнтів із порушенням функції нирок

Група	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) (мл/хв)	Дозування та частота
Нормальна функція	$\geq 90$	10 мг 1 раз на добу
Легка стадія	60 - < 90	10 мг 1 раз на добу
Помірна стадія	30 - < 60	5 мг 1 раз на добу
Тяжка стадія	15 - < 30 (не потребують діалізу)	5 мг 1 раз на 2 дні
Гермінальна стадія хвороби нирок	< 15 (потребують діалізу)	Протипоказано

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

*Пацієнти із порушенням функції печінки.* Немає потреби у корекції дози у зв'язку з порушенням функції печінки.

*Пацієнти із порушенням функції печінки та нирок.* Рекомендується коригувати дозу — див. вище підрозділ «Пацієнти із порушенням функції нирок».

*Діти.*

Лікарський засіб призначають дітям віком від 6 років. Застосування лікарського засобу у формі таблеток, вкритих оболонкою, не рекомендується дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає можливості підібрати необхідну дозу.

### ***Передозування.***

*Симптоми* передозування цетиризину головню пов'язані із впливом на центральну нервову систему або є проявами антихолінергічної дії. Після прийому дози, яка щонайменше у 5 разів перевищувала рекомендовану добову дозу, спостерігалися, зокрема, такі ефекти: сплутаність свідомості, діарея, запаморочення, підвищена втомлюваність, головний біль, нездужання, мідріаз, свербіж, неспокій, седація, сонливість, ступор, тахікардія, тремор, затримка сечовипускання.

*Лікування.* Специфічний антидот цетиризину невідомий. У разі передозування рекомендована симптоматична та підтримувальна терапія. Якнайшвидше після прийому препарату слід промити шлунок. Цетиризин неефективно виводиться за допомогою гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

Клінічні дослідження показали, що цетиризин 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 антихолінергічної дії,

повідомлялося про поодинокі випадки виникнення утруднення сечовипускання, порушення акомодатції ока, сухості у роті. Повідомлялося про випадки порушення функції печінки з підвищенням рівня ферментів печінки, що супроводжувалися підвищеним рівнем білірубіну. Зазвичай стан нормалізувався після припинення прийому цетиризину.

### 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)
<i>Організм у цілому - загальні порушення</i>		
Втомлюваність	1,63 %	0,95 %
<i>З боку нервової системи</i>		
Запаморочення	1,10 %	0,98 %
Головний біль	7,42 %	8,07 %
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Біль у шлунку	0,98 %	1,08 %
Сухість в роті	2,09 %	0,82 %
Нудота	1,07 %	1,14 %
<i>З боку психіки</i>		
Сонливість	9,63 %	5,00 %
<i>З боку дихальних шляхів, грудної клітини, середостіння</i>		
Фарингіт	1,29 %	1,34 %

Хоча статистично 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)
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Діарея	1,0 %	0,6 %
<i>З боку психіки</i>		
Сонливість	1,8 %	1,4 %
<i>З боку дихальних шляхів, грудної клітини, середостіння</i>		
Риніт	1,4 %	1,1 %
<i>Організм у цілому - загальні порушення</i>		
Втомлюваність	1,0 %	0,3 %

-

#### Спостереження у післяреєстраційний період

Окрім побічних реакцій, про які повідомляли під час проведення клінічних досліджень та які наведені вище, у післяреєстраційний період повідомляли про наступні побічні реакції.

Побічні реакції наведені відповідно до класифікації за класами систем органів (система MedDRA) та частоти виникнення. Дані щодо частоти виникнення визначені таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (частоту не можна визначити на основі існуючих даних).

*З боку системи крові та лімфатичної системи.* Дуже рідко: тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи.* Рідко: гіперчутливість. Дуже рідко: анафілактичний шок.

*З боку метаболізму та харчування.* Частота невідома: підвищений апетит.

*З боку психіки.* Нечасто: психічне збудження з тривожністю (ажитація). Рідко: агресивність, сплутаність свідомості, депресія, галюцинації, безсоння. Дуже рідко: нервовий тик. Частота невідома: суїцидальні думки, нічні жахи.

*З боку нервової системи.* Нечасто: парестезія. Рідко: судоми. Дуже рідко: дисгевзія, непритомність, тремор, дистонія, дискінезія. Частота невідома: амнезія, порушення пам'яті.

*З боку органів зору.* Дуже рідко: порушення акомодатції ока, нечіткість зору, мимовільні рухи очного яблука.

*З боку органів слуху.* Частота невідома: вертиго.

*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, гамма-глутамілтрансферази 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.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.* Частота невідома: артралгія, міалгія.

*З боку сечовидільної системи.* Дуже рідко: дизурія, енурез. Частота невідома: затримка сечовипускання.

*Загальні порушення та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату.* Нечасто: астенія, нездужання. Рідко: набряк.

*Лабораторні дослідження.* Рідко: 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.