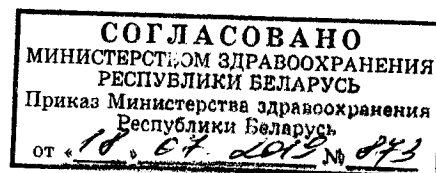


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства **ЦЕТИРИЗИН**

Торговое название: Цетиризин.

Международное непатентованное наименование: Cetirizine.

Форма выпуска: капли для приёма внутрь 10 мг/мл.

Описание: прозрачный от бесцветного до светло-желтого цвета раствор, со слабым запахом уксусной кислоты.

Состав: один флакон содержит: *действующего вещества:* цетиризина дигидрохлорида – 0,2 г; *вспомогательные вещества:* глицерин 85 %, пропиленгликоль, сахарин натрия, натрия ацетат тригидрат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, уксусную кислоту ледяную, воду очищенную.

Фармакотерапевтическая группа: антигистаминные средства для системного применения, производные пиперазина.

Код АТХ – R06AE07.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Для взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше для облегчения:

- симптомов сезонного и постоянного аллергического ринита и конъюнктивита;

- симптомов хронической идиопатической крапивницы.

Для детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет для облегчения:

- симптомов постоянного аллергического ринита;
- симптомов хронической идиопатической крапивницы.

4.2 Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендуемая доза составляет 10 мг (24 капли) один раз в день.

Дети 6-12 лет

Рекомендуемая доза составляет 5 мг (12 капель) два раза в день.

Дети 2-5 лет

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг (6 капель) два раза в день.

Дети от 1 года до 2 лет

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг (6 капель) один или два раза в день.

Дети от 6 месяцев до 1 года

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг (6 капель) один раз в день.

Максимальная продолжительность лечения у детей с сезонным ринитом не должна превышать 4 недели.

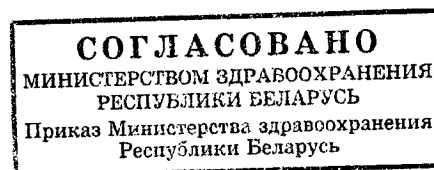
Специальные группы пациентов

Пожилые

По имеющимся данным, при нормальной функции почек возраст не является причиной для уменьшения дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Отсутствуют данные, подтверждающие эффективности/безопасности лекарственного средства у пациентов с нарушением функции почек. Так как цетиризин, в основном, выводится через почки (см. раздел «Фармакокинетические свойства»), то при невозможности использовать альтернативное лечение дозу препарата следует подбирать индивидуально, с учетом функции почек. Нижеприведенная таблица помогает выбрать правильную дозу. Для использования данной таблицы, необходимо определить клиренс креатинина (КК) в мл/мин. Для этого необходимо



определить уровень креатинина в сыворотке и рассчитать КК по следующей формуле:

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (в годах)]} \times \text{масса (кг)} \times 0,85}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/дл)}} \quad (\times 0,85 \text{ для женщин})$$

Коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции почек:

<i>Группа</i>	<i>КК (мл/мин)</i>	<i>Доза и частота приема</i>
Нормальная функция почек	>80	10 мг (24 капли) 1 раз/сут
Нарушение функции почек легкой степени	50-79	10 мг (24 капли) 1 раз/сут
Нарушение функции почек средней степени	30-49	5 мг (12 капель) 1 раз/сут
Тяжелое нарушение функции почек	10-29	5 мг (12 капель) 1 раз в два дня
Терминальная стадия почечной недостаточности, диализ	<10	Противопоказано

Детям с нарушением функции почек дозу следует подбирать индивидуально, с учетом почечного клиренса, а также возраста и массы тела пациента.

Пациентам с нарушением функции печени

Пациентам, имеющим только нарушения функции печени, нет необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Рекомендуется коррекция дозы (см. выше подраздел «Пациенты с нарушением функции почек»).

Способ применения

Капли для приема внутрь.

Применение препарата не зависит от приема пищи (см. раздел «Фармакокинетические свойства»).

Раствор следует либо накапать в ложку, либо разбавить водой и принять внутрь. Если раствор разбавляется водой, то следует учитывать, чтобы объем жидкости, использованной для растворения препарата, соответствовал количеству жидкости, которое пациент способен выпить. Это особенно важно при дозировании препарата детям.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к цетиризину, гидроксицину или к производным пиперазина или любому из вспомогательных веществ входящих в состав лекарственного средства;
- тяжелое нарушение функции почек, если клиренс креатинина < 10 мл/мин.

4.4 Меры предосторожности

В терапевтических дозах не было выявлено клинически значимого взаимодействия с алкоголем (при уровне алкоголя в крови 0,5 г/л), тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном приеме лекарственного средства с алкоголем.

Следует применять с исключительной осторожностью у пациентов, склонных к задержке мочи (например, пациенты с поражением спинного мозга, гиперплазией предстательной железы), так как цетиризин может повысить риск задержки мочи.

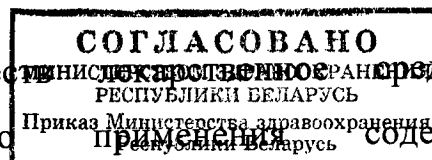
Следует применять с осторожностью у больных эпилепсией и лиц с риском развития судорог.

При отмене цетиризина может возникнуть зуд и/или крапивница даже при отсутствии таких симптомов до начала приема лекарственного средства. В некоторых случаях симптомы могут быть достаточно тяжелыми, требующими возобновления лечения. При возобновлении лечения эти симптомы исчезают.

Также, как и в случае применения других антигистаминных лекарственных средств, прием препарата следует прекратить, по крайней мере, за 3 дня до проведения аллергологического кожного теста с целью избегания псевдо-отрицательных результатов.

Поскольку цетиризин может вызвать повышенную сонливость, следует проявлять особую осторожность при приеме препарата с алкоголем или лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему.

В качестве вспомогательных веществ Цетиризин, капли для внутреннего применения метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут (возможно с задержкой) вызвать аллергические реакции.



Применять лекарственное средство у детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет следует только по рецепту врача, который несет повышенную ответственность за безопасность и эффективность применения лекарственного средства, недостаточно изученного у детей данного возраста.

Данное лекарственное средство содержит 350 мг пропиленгликоля в 1 мл. Если пациентом является ребенок младше 4 лет, родителям следует проконсультироваться с врачом или фармацевтом, прежде чем дать ребенку данный препарат, особенно, если ребенку назначены и другие лекарственные средства, содержащие пропиленгликоль.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

На основании фармакокинетики, фармакодинамики и профиля переносимости лекарственного средства не ожидаются взаимодействия этого антигистаминного препарата с другими лекарственными средствами. В исследованиях на взаимодействие не наблюдалось ни фармакодинамических, ни выраженных фармакокинетических взаимодействий с псевдоэфедрином, эритромицином, азитромицином, кетоконазолом и теофиллином.

Результаты исследования *in vitro* показали, что цетиризин не влияет на связывание варфарина с белками крови.

Совместное применение цетиризина с эритромицином, азитромицином, теофиллином и псевдоэфедрином не выявили существенных изменений лабораторных параметров, жизненно важных функций и ЭКГ.

В исследовании с совместным назначением цетиризина (20 мг/сут) с теофиллином (400 мг/сут) наблюдалось небольшое, но статистически значимое (19 %) увеличение значения AUC_{24} цетиризина и 11 %-е увеличение AUC_{24} теофиллина. Также наблюдалось повышение значения C_{max} цетиризина

и теофиллина (7,7 % и 6,4 % соответственно). В то же время у пациентов, предварительно получавших теофиллин, наблюдалось понижение клиренса цетиризина на 16 % и теофиллина на 10 %. Предварительное применение цетиризина, однако, не оказывало статистически достоверного влияния на фармакокинетические параметры теофиллина.

В терапевтических дозах не было выявлено клинически значимого взаимодействия с алкоголем (для уровня алкоголя в крови 0,8 г/л).

У чувствительных пациентов при совместном применении цетиризина с алкоголем или другими препаратами, тормозящими центральную нервную систему, может развиваться дальнейшее понижение концентрации внимания и деятельности, несмотря на то, что цетиризин не потенцирует эффект алкоголя (при уровне алкоголя в крови 0,5 г/л).

Клинически значимое взаимодействие с диазепамом (5 мг) наблюдалось лишь по результатам одного из 16 психометрических тестов.

Совместное применение цетиризина (10 мг/сут) с глипизидом вызвало клинически незначительное понижение уровня глюкозы в крови. Тем не менее, эти препараты рекомендуется принимать по отдельности – глипизид утром, а цетиризин вечером.

Прием пищи не уменьшает всасывание цетиризина, хотя скорость всасывания уменьшается на один час.

В исследовании с совместным применением множественных доз цетиризина (10 мг/сут) и ритонавира (600 мг два раза в сутки) системное воздействие цетиризина увеличивалось примерно на 40 %, а системное воздействие ритонавира незначительно снижалось (на 11 %).

4.6 Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Проспективный сбор данных о цетиризине во время беременности не выявил возможного токсического риска для матери, плода или эмбриона.

Экспериментальные исследования на животных не выявили никаких прямых или косвенных эффектов, неблагоприятно влияющих на

беременность, развитие эмбриона/плода, роды или развитие в постнатальном периоде (см. подраздел «Данные доклинической безопасности»).

При беременности лекарственное средство следует назначать с осторожностью.

Период грудного вскармливания

Кормящим женщинам лекарственное средство следует назначать с осторожностью, так как цетиризин попадает в грудное молоко.

Фертильность

Имеются лишь очень редкие данные о фертильности человека, но подозрения, связанные с риском неблагоприятного влияния лекарственного средства на фертильность человека, отсутствуют.

4.7 Влияние лекарственного средства на способность управления транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не выявили каких-либо клинически выраженных эффектов препарата в дозе 10 мг.

Однако при развитии сонливости пациентам следует воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Пациенты не должны превышать рекомендуемые дозы препарата и учитывать индивидуальную реакцию на препарат.

4.8 Побочное действие

Клинические исследования

По данным клинических исследований, цетиризин во всех рекомендованных дозах может вызывать лишь минимальные нежелательные реакции со стороны ЦНС, такие как сонливость, утомляемость, головокружение и головная боль. В некоторых случаях наблюдалась парадоксальная стимуляция ЦНС.

Несмотря на то, что цетиризин является селективным антагонистом периферических рецепторов H_1 , и относительно не обладает антихолинергической активностью, в изолированных случаях наблюдались

нарушения мочеиспускания и зрительной аккомодации, а также сухость во рту.

Отмечались случаи нарушения функции печени с повышением печеночных ферментов с сопровождающимся повышенным уровнем билирубина. В большинстве случаев эти изменения проходят при отмене лечения цетиризина дигидрохлоридом.

Перечень побочных реакций

В двойные слепые контролируемые клинические или фармакокинетические исследования цетиризина, по сравнению с плацебо или другими антигистаминными препаратами в рекомендуемых дозах (для цетиризина это составляло 10 мг/сут), для которых имеются доступные количественные данные по безопасности, было включено 3200 пациентов, получавших цетиризин.

На основании этих собранных вместе данных исследований с контролем плацебо, наблюдались следующие побочные реакции для цетиризина 10 мг, возникавшие с частотой 1 % и более:

Побочная реакция (WHO-ART)	Цетиризин 10 мг (n=3260)	Плацебо (n=3061)
Общие расстройства и нарушения в месте введения Утомляемость	1,63 %	0,95 %
Нарушения со стороны нервной системы Головокружение Головная боль	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Боль в животе Сухость во рту Тошнота	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Нарушения психики Сонливость	9,63 %	5,00 %
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Фарингит	1,29 %	1,34 %

Несмотря на статистически более частое развитие сонливости, по сравнению с плацебо, в большинстве случаев ее выраженность была от незначительной до средней. Данные объективных тестов, проведенных в других исследованиях, показали, что при применении препарата в рекомендованных дозах повседневная активность у молодых здоровых добровольцев не ухудшалась.

Дети и подростки

Побочные реакции, наблюдавшиеся с частотой 1 % и выше в клинических или фармакодинамических исследованиях у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, приведены ниже:

Побочная реакция (WHO-ART)	Цетиризин 10 мг (n=1656)	Плацебо (n=1294)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Диарея	1,0 %	0,6 %
Нарушения психики Сонливость	1,8 %	1,4 %
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Ринит	1,4 %	1,1 %
Общие расстройства и нарушения в месте введения Утомляемость	1,0 %	0,3 %

Пострегистрационный период

В дополнение к вышеприведенным побочным реакциям, наблюдавшимся по ходу клинических исследований, в некоторых единичных случаях в пострегистрационном периоде отмечались нижеперечисленные побочные реакции. Приблизительная оценка частоты этих менее часто наблюдаемых нежелательных эффектов делалась на основании опыта применения в пострегистрационном периоде. Неблагоприятные реакции ниже перечисленные по частоте и системно-органным классам, в соответствии с MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$

до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить частоту по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - повышенная чувствительность; очень редко - анафилактический шок.

Нарушения метаболизма и питания: частота неизвестна - повышенный аппетит.

Психические нарушения: нечасто - возбуждение; редко - агрессия, спутанность сознания, депрессия, бессонница, галлюцинации; очень редко - тик; частота неизвестна - суицидальные мысли.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - парестезия; редко - судороги; очень редко - нарушения вкусовых восприятий, синкопе, тремор, дистония, дискинезия; частота неизвестна - амнезия, ухудшение памяти.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко - нарушение аккомодации, нечеткость зрения, окулогирный криз; частота неизвестна - васкулит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна - головокружение центрального типа (вертиго), глухота.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - тахикардия.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто - диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - нарушения функции печени (повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -ГТ и билирубина); частота неизвестна - гепатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы: очень редко - дизурия, энурез; частота неизвестна - задержка мочи.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто - зуд, сыпь; редко - крапивница; очень редко - ангионевротический отек,

фиксированная эритема; частота неизвестна
экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:
частота неизвестна – артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – астения,
плохое самочувствие; редко - отеки.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – увеличение массы
тела.

Описание избранных побочных реакций

После отмены цетиризина поступали сообщения о возникновении
сильного зуда и/или крапивницы.

Сообщения о нежелательных реакциях, подозреваемых в связи с лечением

Сообщения о подозреваемых в связи с лечением нежелательных
реакциях, возникших после регистрации лекарственного средства, очень
важны. Эти меры позволяют осуществлять мониторинг соотношения пользы и
риска лекарственного препарата. Медицинские работники должны сообщать
обо всех подозреваемых, в связи с лечением, нежелательных реакциях через
национальную систему фармаконадзора.

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки

Симптомы, наблюдаемые при передозировке цетиризином, обычно
связаны с его влиянием на ЦНС или с эффектами, предполагающими
антихолинергическую активность.

Следующие побочные реакции были зарегистрированы после приема
дозы цетиризина, в 5 раз превышающей рекомендуемую суточную дозу:
спутанность сознания, диарея, головокружение, усталость, головная боль,
плохое самочувствие, мидриаз, зуд, беспокойство, седация, сонливость,
ступор, тахикардия, тремор и задержка мочи.

Лечение

Специфического антидота к цетиризину нет. При передозировке рекомендуется проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Промывание желудка может иметь смысл, только если препарат был принят незадолго до этого. Гемодиализ не эффективен для выведения цетиризина.

5 Фармакологические свойства

5.1 Фармакодинамические свойства

Механизм действия и фармакодинамический эффект

Цетиризин – метаболит гидроксизина – является мощным избирательным антагонистом периферических рецепторов H₁, практически не действующим на другие рецепторы.

Кроме блокады периферических рецепторов H₁, цетиризин имеет антиаллергические свойства. При применении лекарственного средства в дозе 10 мг 1 или 2 раза в день препарат подавляет скопление эозинофилов в коже и конъюнктиве в поздней фазе у пациентов, страдающих атопией, после провокации аллергеном.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования, проведенные на здоровых добровольцах, показали, что цетиризин в дозе 5 мг или 10 мг в значительной мере уменьшает «тройной ответ» - кожную реакцию по типу «цветения» («*wheal-and-flare*»), обусловленный высокой концентрацией гистамина в коже, однако, корреляция этого эффекта с клинической эффективностью не доказана.

В 6-недельном, плацебо-контролируемом исследовании приняло участие 186 пациентов с аллергическим ринитом и сопутствующей астмой легкой или средней степени тяжести. Цетиризин в дозе 10 мг/сут облегчал симптомы ринита и не влиял на дыхательную функцию. Это исследование подтвердило безопасность применения цетиризина у больных аллергией, страдающих астмой легкой или средней степени тяжести.

В одном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение высоких доз цетиризина (60 мг/сут) в течение 7 дней статистически значимо не удлиняло интервал QT.

На основании проведенных исследований, было установлено, что цетиризин в рекомендуемых дозах улучшает качество жизни пациентов, страдающих постоянным или сезонным аллергическим ринитом.

В одном 35-дневном исследовании, проведенном с участием детей в возрасте 5-12 лет, не было выявлено развития толерантности, то есть неспособности подавлять реакцию («wheal-and-flare») к антигистаминному эффекту цетиризина. После прекращения применения повторных доз цетиризина, в течение трех дней кожа вновь приобретала характерную способность реагировать на гистамин.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После приема внутрь цетиризин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте.

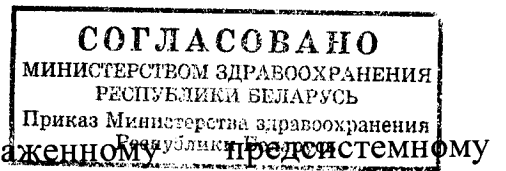
Равновесная максимальная концентрация составляет примерно 300 мг/мл и достигается в течение $1,0 \pm 0,5$ часа. Равновесное состояние достигается на третий день. У здоровых добровольцев фармакокинетические параметры (C_{max} и AUC) и распределение имеют унимодальный характер.

Пища не влияет на полноту всасывания, хотя скорость всасывания понижается. Степень биодоступности сходна при использовании цетиризина в форме раствора, капсул или таблеток.

Распределение

Кажущийся объем распределения составляет примерно 0,50 л/кг. $93 \pm 0,3$ % цетиризина связывается с белками плазмы. Цетиризин не влияет на связывание варфарина с белками плазмы.

В небольших количествах цетиризин выделяется с материнским молоком.



Биотрансформация

Цетиризин не подвергается выраженному предсистемному метаболизму.

Выведение

Около $\frac{2}{3}$ дозы выводится в неизменной форме с мочой. Период полувыведения составляет около 10 часов. Цетиризин в дозе 10 мг/день при повторном приеме в течение 10 дней не аккумулируется.

Линейность/нелинейность

Цетиризин имеет линейную кинетику в дозовом диапазоне от 5 мг до 60 мг.

Специальные группы пациентов

Пожилые

У 16 пожилых испытуемых-добровольцев после однократного приема внутрь дозы цетиризина 10 мг время полувыведения повысилось примерно на 50 %, а клиренс был понижен на 40 %, по сравнению с лицами непожилого возраста. Понижение клиренса цетиризина у этих пожилых добровольцев, вероятно, было связано с ухудшением почечной функции.

Дети и младенцы

Время полувыведения цетиризина составляет около 6 часов у детей в возрасте от 6 до 12 лет и 5 часов у детей в возрасте от 2 до 6 лет. У детей в возрасте от 6 до 24 месяцев время полувыведения сокращалось до 3,1 часа.

Пациенты с нарушением функции почек

У больных с легкой почечной недостаточностью ($КК > 40$ мл/мин) фармакокинетика лекарственного средства была сходна с таковой у здоровых добровольцев. При умеренной почечной недостаточности, по сравнению со здоровыми добровольцами, период полувыведения увеличивается в три раза, а клиренс понижается на 70 %.

По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов на гемодиализе ($КК < 7$ мл/мин) после однократного приема дозы цетиризина 10 мг период полувыведения повышался в три раза, а клиренс понижался на 70 %. Цетиризин плохо удаляется с помощью гемодиализа. При умеренном

или тяжелом нарушении почечной функции необходима коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с хроническими нарушениями функций печени (гепатоцеллюлярным, холестатическим и билиарным циррозом), по сравнению со здоровыми лицами, после приема внутрь 10 мг или 20 мг цетиризина период полувыведения уменьшался на 50 %, а клиренс понижался на 40 %.

У пациентов с нарушениями функции печени коррекция дозы необходима только при сопутствующем нарушении функции почек.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования безопасности, фармакологических свойств, токсичности при повторных дозах, генотоксичности, карциногенного потенциала и репродуктивной токсичности не выявили никакого специфического риска для человека.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

20 мл во флаконы из стекла с пробкой-капельницей. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (упаковка №1).

Срок годности

2 года. Не применять после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта врача.

Детям от 6 месяцев до 2 лет – только по рецепту врача.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177)735612, 731156.

