

## ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ЦЕТРИН

**Торговое название:** ЦЕТРИН /CETRINE

**Международное непатентованное название:** Цетиризин/Cetirizine

**Код АТХ:** R06AE07

**Фармакотерапевтическая группа:** антигистаминные препараты для системного применения, производные пиперазина.

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой 10 мг.

### СОСТАВ:

Каждая таблетка содержит: *действующего вещества:* цетиризина гидрохлорида - 10 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза безводная, кукурузный крахмал, повидон (К-30), магния стеарат, оболочка таблетки (в т. ч. гипромеллоза, сорбиновая кислота, титана диоксид (E171), тальк очищенный, макрогол 6000, полисорбат 80, диметикон).

**Описание:** таблетки, покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью, одна сторона гладкая, на другой разделительная линия. Таблетку можно разделить на равные дозы.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакодинамика

##### *Механизм действия*

Цетиризин- метаболит гидроксизина- является мощным избирательным антагонистом периферических рецепторов H<sub>1</sub>, практически не действующим на другие рецепторы.

Кроме блокады периферических рецепторов H<sub>1</sub>, цетиризин имеет антиаллергические свойства. При применении препарата 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», обусловленную высокой концентрацией гистамина в коже, однако, корреляция этого эффекта с клинической эффективностью не доказана.

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

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/сутки 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.



31.10.2019

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

В одном плацебо-контролируемом исследовании было ~~показано, что применение~~ высоких доз цетиризина (60 мг/сутки) в течение 7 дней статически 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.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Равновесная максимальная концентрация составляет примерно 300 нг/мл и достигается в течение  $1.0 \pm 0.5$  часа. Цетиризин в дозе 10 мг/день при повторной дозе в течение 10 дней не аккумулировался. Распределение фармакокинетических параметров, таких как максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой (AUC), имеет 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.

#### *Биотрансформация*

Цетиризин не подвергается выраженному предсистемному метаболизму.

#### *Выведение*

Около 2/3 дозы выводится в неизменной форме с мочой. Период полувыведения составляет около 10 часов.

#### *Линейность/нелинейность*

Цетиризин имеет линейную кинетику в дозовом диапазоне от 5 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 не пожилого возраста. Понижение клиренса цетиризина у этих пожилых добровольцев, вероятно, было связано с ухудшением почечной функции.

#### *Дети и младенцы*

Время полувыведения цетиризина составляло 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 увеличивался в три раза, а клиренс понижался 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 умеренно-тяжелом нарушении почечной функции необходима коррекция дозы (см. раздел Способ применения и дозы).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*



31.10.2019



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

#### **Доклинические исследования безопасности**

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

#### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Для взрослых и детей 6 лет и старше:

- облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита (сенная лихорадка, поллиноз); максимальная длительность лечения сезонного ринита у детей – 4 недели;
- аллергический конъюнктивит;
- хроническая идиопатическая крапивница.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к цетиризину, гидроксизину или производным пиперазина, а также другим компонентам препарата;
- терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина < 10 мл/мин);
- врожденная непереносимость галактозы, недостаток лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

#### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Сезонный аллергический ринит

*Взрослые и подростки старше 12 лет:* рекомендуемая доза - 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

*Дети от 6 до 12 лет:* 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Максимальная длительность лечения - 4 недели.

Доза может быть поделена на 2 приема 5 мг (1/2 таблетки) утром и вечером соответственно.

Аллергический конъюнктивит

*Взрослые и подростки старше 12 лет:* рекомендуемая доза - 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

*Дети от 6 до 12 лет:* 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Максимальная длительность лечения - 4 недели. Доза может быть поделена на 2 приема по 5 мг (1/2 таблетки) утром и вечером соответственно.

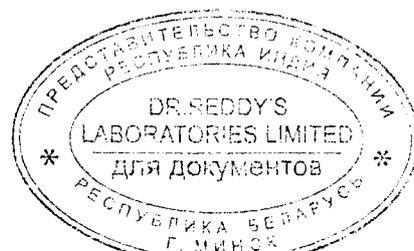
Круглогодичный аллергический ринит и хроническая идиопатическая крапивница

*Взрослые и подростки старше 12 лет:* рекомендуемая доза - 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

*Дети от 6 до 12 лет:* 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Доза может быть поделена на 2 приема 5 мг (1/2 таблетки) утром и вечером соответственно.

**Пациенты, требующие особого режима дозирования**

Пациенты пожилого возраста



31.10.2019

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

При возрастном снижении клубочковой фильтрации прием препарата для пациентов пожилого возраста назначают в той же дозе, что и для пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные об эффективности и безопасности применения цетиризина у пациентов с почечной недостаточностью отсутствуют. Поскольку цетиризин в основном выводится почками, в случаях, когда альтернативное лечение не может быть использовано, интервалы дозирования должны быть индивидуализированы в соответствии с функцией почек.

Перерывы между приемом препарата индивидуально корректируются в зависимости от степени почечной недостаточности. Дозирование осуществляют в соответствии с приведенной таблицей. При использовании данной таблицы клиренс креатинина (КК) рассчитывают в мл/мин.

Клиренс креатинина можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина (мг/дл), по следующей формуле:

$$КК(мл/мин) = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times КК_{\text{сыворот}} (\text{мг/дл})}$$

КК для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0,85.

Дозирование для пациентов с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность	КК (мл/мин)	Режим дозирования
Норма	≥80	10 мг
Легкая	50-79	10 мг
Средняя	30-49	5 мг (1/2 таблетка)/сут
Тяжелая	10-29	5 мг (1/2 таблетка) через день
Терминальная стадия - пациенты, находящиеся на диализе	<10	прием препарата противопоказан

У детей с почечной недостаточностью доза должна быть скорректирована на индивидуальной основе с учетом почечного клиренса пациента, его возраста и веса тела.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением только функции печени коррекции режима дозирования не требуется.

Для пациентов с печеночной и почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования (см. Пациенты с почечной недостаточностью).

Прием препарата

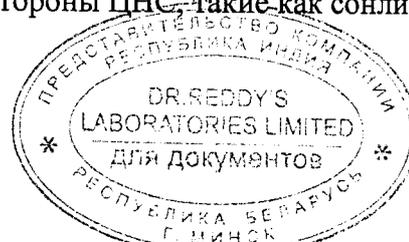
Препарат следует принимать вечером, по причине более интенсивного проявления симптомов в данное время суток. Таблетку глотают целиком, не разжевывая и запивая водой.

Цетрин принимают вне зависимости от приема пищи.

В случае легкого проявления побочных эффектов у взрослых и подростков старше 12 лет рекомендуется принимать 5 мг (1/2 таблетка) препарата Цетрин утром и вечером соответственно.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

По данным клинических исследований, цетиризин во всех рекомендованных дозах может вызывать лишь минимальные нежелательные реакции со стороны ЦНС, такие как сонливость,



31.10.2019

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

утомляемость, головокружение и головная боль. В некоторых случаях наблюдалась парадоксальная стимуляция ЦНС.

Несмотря на то, что цетиризин является селективным антагонистом периферических рецепторов H<sub>1</sub>, и относительно не обладает антихолинэргической активностью, в изолированных случаях наблюдались нарушения мочеиспускания и зрительной аккомодации, а также сухость во рту.

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

#### Клинические исследования

В двойные слепые контролируемые клинические или фармакоклинические исследования цетиризина, по сравнению с плацебо или другими антигистаминными препаратами в рекомендуемых дозах (для цетиризина это составляло 10 мг/сутки), 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		
Утомляемость	1.63 %	0.95 %
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружения	1.10 %	0.98 %
Головная боль	7.42 %	8.07 %
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Боль в животе	0.98 %	1.08 %
Сухость во рту	2.09 %	0.82 %
Тошнота	1.07 %	1.14 %
Нарушения психики		
Сонливость	9.63 %	5.00 %
Нарушения со стороны дыхательной системы		
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 фармакоклинических исследованиях у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, приведены ниже:

Побочная реакция (WHO-ART)	Цетиризин (n=1656)	Плацебо (n= 1294)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Понос	1.0 %	0.6 %
Нарушения психики		
Сонливость	1.8 %	1.4 %



31.10.2019

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Нарушения со стороны дыхательной системы Ринит	1.4 %	1.1 %
Общие расстройства Утомляемость	1.0 %	0.3 %

Для описания побочных действий использованы следующие категории частоты их появления в зависимости от общего числа случаев применения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (из-за недостаточности данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: реакции гиперчувствительности.

Очень редко: анафилактический шок.

Нарушения метаболизма и питания:

Частота неизвестна: повышение аппетита.

Психические нарушения:

Нечасто: возбуждение.

Редко: агрессия, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, нарушение сна.

Очень редко: тик.

Частота неизвестна: кошмарные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: парестезии.

Редко: судороги.

Очень редко: извращение вкуса, дискинезия, дистония, обморок, тремор.

Частота неизвестна: глухота, амнезия, нарушение памяти.

Частота неизвестна: суицидальные мысли.

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень редко: нарушение аккомодации, нечеткость зрения, нистагм.

Частота неизвестна: васкулит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Частота неизвестна: вертиго.

Нарушения со стороны сердца:

Редко: тахикардия

Желудочно-кишечные нарушения:

Нечасто: диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: изменение функциональных проб печени (повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутаматтрансферазы и билирубина).

Частота неизвестна: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь, зуд.

Редко: крапивница.

Очень редко: ангионевротический отек, стойкая эритема.

Частота неизвестна: острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Редко: двигательные расстройства.

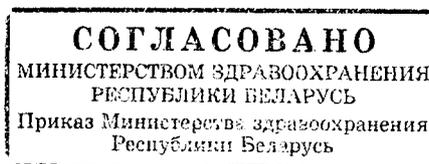
Частота неизвестна: артралгии.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Очень редко: дизурия, энурез.



31.10.2019



*Частота неизвестна:* задержка мочи.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

*Нечасто:* астения, недомогание.

*Редко:* периферические отеки.

*Лабораторные и инструментальные данные:*

*Редко:* увеличение массы тела.

В пострегистрационный период наблюдались следующие нежелательные эффекты: зуд и/или крапивница после прекращения применения цетиризина.

Сообщение о нежелательных реакциях:

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

#### **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:**

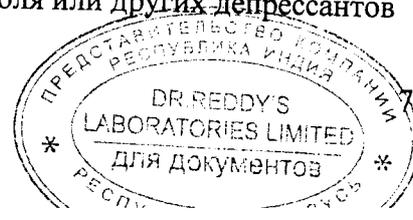
- У пациентов с почечной недостаточностью доза должна быть скорректирована соответствующим образом (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- У пациентов пожилого возраста возможно снижение функции почек, что следует учитывать при дозировании лекарственного средства.
- Применение Цетрина у пациентов с эпилепсией и со склонностью к судорогам должно проводиться с осторожностью.
- У детей до 6 лет применение таблеток, покрытых оболочкой, не рекомендуется, так как форма выпуска не позволяет проводить корректировку дозы препарата.
- При приеме Цетрина следует воздержаться от употребления алкоголя и антидепрессантов ЦНС, так как цетиризин может вызывать повышенную сонливость.
- Осторожность необходимо соблюдать у пациентов, которые имеют предрасполагающие факторы к задержке мочи (поражение спинного мозга, гиперплазия предстательной железы), поскольку цетиризин может увеличить риск возникновения проблем с мочеиспусканием.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*

Применение препарата может вызвать сонливость, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу лицам, управляющим транспортными средствами и работающим с механизмами.

Объективные измерения способности управлять транспортными средствами, латентности сна и производительности труда не продемонстрировали каких-либо клинически значимых эффектов при рекомендуемой дозе 10 мг.

Пациенты должны учитывать их собственную реакцию на лекарственный препарат. У чувствительных пациентов одновременное использование алкоголя или других депрессантов



31.10.2019



ЦНС может приводить к дополнительному снижению бдительности и ухудшению работоспособности.

*Применение при беременности и лактации*

Беременность

На данный момент нет доступных клинических исследований по применению цетиризина у беременных женщин. Экспериментальные исследования на животных не выявили какого-либо прямого или косвенного токсического влияния цетиризина на течение беременности, зародышевого развития, эмбрионального развития, в том числе в постнатальном периоде. Потенциальный риск для женщин неизвестен. При приеме препарата во время беременности следует соблюдать осторожность.

Лактация

Цетиризин выделяется с грудным молоком, поэтому на период вскармливания препарат следует назначать с осторожностью.

Применение у детей

Цетиризин не следует применять детям до 6 лет в связи с отсутствием достаточной информации о его эффективности и безопасности в данной возрастной группе.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

При одновременном применении с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином или азитромицином влияние на фармакокинетику цетиризина не выявлено. Фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось. Тесты *in vitro* показали, цетиризин не влияет на свойства варфарина связываться с белками.

При одновременном применении с азитромицином, эритромицином, кетоконазолом, теофиллином и псевдоэфедрином клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено, изменений на электрокардиограмме не отмечалось.

При одновременном применении цетиризина (20 мг/сут) с теофиллином (400 мг/сут) было выявлено небольшое, но стабильное увеличение площади под кривой зависимости концентрации и времени за сутки, цетиризина на 19 %, теофиллина -11%. Более того, максимальный уровень в плазме крови достиг 7,7 % и 6,4 % для цетиризина и теофиллина соответственно. В то же время, общий клиренс цетиризина снижался на 16 %, клиренс теофиллина - на 10 %, если лечение теофиллином проводили до назначения цетиризина. Однако при лечении изначально цетиризином, существенное влияние на фармакокинетику теофиллина выявлено не было.

После однократного приема дозы 10 мг цетиризина действие алкоголя значительно не усиливается; в 1 из 16 психометрических тестов отмечено статистически значимое взаимодействие с диазепамом в дозе 5 мг.

При одновременном ежедневном употреблении цетиризина (10 мг) с глипизидом показатель концентрации глюкозы в крови несколько уменьшался. Однако это было клинически незначимо. Тем не менее, рекомендуется отдельный прием данных лекарственных средств - глипизид утром и цетиризин вечером.

Прием пищи не влияет на полноту абсорбции, хотя скорость ее уменьшается на 1 ч.

При многократном приеме ритонавира (600 мг дважды в день) и цетиризина (10 мг/сут) степень действия возросла на 40 %, в то время как воздействие ритонавира изменилось незначительно (-11%) при одновременном приеме цетиризина.

Перед назначением аллергологических проб рекомендован трехдневный «отмывочный» период. Антигистаминные средства оказывают ингибирующее действие на кожные аллергические тесты.



31.10.2019



### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Симптомы, наблюдаемые после передозировки цетиризина, в основном связаны с эффектами на ЦНС или с эффектами, которые могут указывать на антихолинергический эффект.

При однократном приеме препарата в дозе 50 мг наблюдались следующие *симптомы*: спутанность сознания, диарея, головокружение, повышенная утомляемость, головная боль, недомогание, мидриаз, зуд, слабость, беспокойство, седативный эффект, сонливость, ступор, тахикардия, тремор, задержка мочи.

*Лечение*: сразу после приема препарата - промывание желудка или стимуляция рвоты. Рекомендуется прием активированного угля, проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Специфического антидота нет. Гемодиализ неэффективен.

### **УПАКОВКА**

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона (№10х2).

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в защищенном от света и влаги месте, при температуре до 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

Без рецепта.

### **ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ**

Произведено и расфасовано: Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия.

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

