

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Axeramis 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato

Eccipienti con effetti noti: una compressa rivestita con film contiene 52,30 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film, divisibili.

La compressa può essere divisa in 2 dosi uguali

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e pazienti pediatrici a partire da 6 anni di età

- Cetirizina è indicata per il trattamento dei sintomi nasali e oculari della rinite allergica stagionale e perenne.
- Cetirizina è indicata per il trattamento sintomatico dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

10 mg (1 compressa) una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base dei dati disponibili, nei soggetti anziani con funzionalità renale normale, non risulta necessaria alcuna riduzione della dose.

Compromissione renale

Non sono disponibili dati che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con compromissione renale. Poiché la cetirizina è prevalentemente escreta per via renale (vedere paragrafo 5.2), nei casi in cui non possono essere utilizzati trattamenti alternativi, gli intervalli tra le dosi devono essere personalizzati in base alla funzionalità renale. Fare riferimento alla seguente tabella e adattare la dose come indicato. Per utilizzare tale tabella posologica, è necessario avere una stima della clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espressa in ml/min. La CL_{cr} (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ per le donne})$$

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio e frequenza
Normale	≥80	10 mg una volta al giorno
Lieve	50 – 79	10 mg una volta al giorno
Moderata	30 – 49	5 mg una volta al giorno
Grave	< 30	5 mg una volta ogni 2 giorni
Malattia renale all'ultimo stadio	< 10	Controindicata
Pazienti in dialisi		

Compromissione epatica

I pazienti affetti solo da insufficienza epatica non necessitano di alcun adattamento della posologia. Nei pazienti con compromissione epatica e renale si raccomanda un adattamento della dose (vedere sopra Compromissione renale).

Popolazione pediatrica

La formulazione del medicinale in compresse non deve essere usata nei bambini al di sotto dei 6 anni di età in quanto non permette gli aggiustamenti necessari della dose.

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni:

5 mg due volte al giorno (mezza compressa due volte al giorno).

Adolescenti al di sopra dei 12 anni di età:

10 mg una volta al giorno (1 compressa al giorno)

Nei pazienti pediatrici affetti da compromissione renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale, l'età e il peso corporeo del paziente.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con un bicchiere di liquido.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, all'idrossizina o a qualunque derivato della piperazina.

Pazienti con grave compromissione renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Alle dosi terapeutiche, non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative con alcol (per livelli ematici di alcol di 0,5 g/l). Tuttavia, si raccomanda cautela in caso di assunzione concomitante di alcol.

Deve essere prestata cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla ritenzione urinaria (es. lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché la cetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

Si raccomanda cautela nei pazienti epilettici e nei pazienti a rischio di convulsioni.

I test cutanei per l'allergia sono inibiti dagli antistaminici ed è richiesto un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di effettuarli.

Axeramis 10 mg compresse rivestite con film contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Possono verificarsi prurito e/o orticaria quando si interrompe il trattamento con cetirizina, anche se tali sintomi non erano presenti prima dell'inizio del trattamento. In alcuni casi, i sintomi possono essere intensi e può essere necessario ricominciare il trattamento. I sintomi dovrebbero risolversi quando si ricomincia il trattamento.

Popolazione pediatrica

L'uso della formulazione in compresse rivestite con film non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, poiché questa formulazione non consente un appropriato adattamento della dose. Si raccomanda di usare una formulazione pediatrica di cetirizina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Per il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità della cetirizina, non sono previste interazioni con questo antiistaminico. Negli studi di interazione farmaco-farmaco, in effetti, non sono state riportate né interazioni farmacodinamiche né interazioni farmacocinetiche significative, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo; sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita.

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina con alcol o altre sostanze ad azione deprimente sul SNC, può causare un'ulteriore diminuzione dello stato d'allerta e alterazione della prestazione, sebbene cetirizina non potenzi l'effetto dell'alcol (0,5 g/L di livelli ematici).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati prospettici raccolti per la cetirizina sugli esiti di gravidanza non suggeriscono una potenziale tossicità per la madre o per il feto/embrione al di sopra dei valori di base.

Studi sugli animali non mostrano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. La prescrizione a donne in gravidanza deve essere effettuata con cautela.

Allattamento

Cetirizina passa nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio di effetti indesiderati nei bambini allattati con latte materno. Cetirizina è escreta nel latte materno a concentrazioni che corrispondono dal 25% al 90% a quelle misurate nel plasma, a seconda del tempo di campionamento dopo la somministrazione. Pertanto, deve essere usata cautela quando si prescrive la cetirizina alle donne che allattano.

Fertilità

Sono disponibili dati limitati sulla fertilità nell'uomo ma non sono state identificate problematiche di sicurezza. I dati sugli animali non mostrano problematiche di sicurezza per la riproduzione nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Misurazioni obiettive della capacità di guidare, del tempo di addormentamento e del rendimento alla catena di montaggio non hanno dimostrato alcun effetto clinicamente rilevante alla dose raccomandata di 10 mg. Tuttavia, i pazienti che manifestano sonnolenza devono astenersi dal guidare veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose od utilizzare macchinari. Non devono superare la dose raccomandata e tenere conto della risposta individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Studi clinici hanno mostrato che la cetirizina al dosaggio raccomandato ha effetti indesiderati minori a livello del SNC, che includono sonnolenza, affaticamento, capogiri e cefalea. In qualche caso, è stata riportata stimolazione paradossa del SNC.

Benché la cetirizina sia un inibitore selettivo dei recettori H1 periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati rari casi di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione dell'occhio e secchezza della bocca.

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento degli enzimi epatici accompagnato da bilirubina elevata, la maggior parte dei quali risolti a seguito di interruzione del trattamento con cetirizina dicloridrato.

Elenco delle reazioni avverse

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco, nelle quali sono stati confrontati cetirizina verso placebo o altri antistaminici al dosaggio raccomandato (10 mg al giorno per la cetirizina), per le quali sono disponibili dati quantitativi di sicurezza, sono stati trattati con cetirizina più di 3200 soggetti.

In base a questi dati, nell'ambito di sperimentazioni controllate verso placebo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all'1,0% con cetirizina 10 mg:

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Affaticamento	1,63 %	0,95 %
Patologie del sistema nervoso centrale e periferico		
Capogiri	1,10 %	0,98 %
Cefalea	7,42 %	8,07 %
Patologie gastrointestinali	0,98 %	1,08%
Dolore addominale	2,09 %	0,82 %
Secchezza della bocca		
Nausea	1,07 %	1,14 %
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	9,63 %	5,00 %

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Faringite	1,29 %	1,34 %

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza con la cetirizina sia più comune che con il placebo, tale evento è risultato di entità da lieve a moderata nella maggioranza dei casi. Ulteriori studi in cui sono state effettuate prove obiettive hanno dimostrato che le usuali attività quotidiane non vengono compromesse alla dose giornaliera raccomandata, nei volontari sani giovani.

Popolazione pediatrica

Reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all'1% nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni, in studi clinici controllati verso placebo, sono:

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n =1294)
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	1,0 %	0,6 %
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	1,8 %	1,4 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Rinite	1,4 %	1,1 %
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Affaticamento	1,0 %	0,3 %

Esperienza post-marketing

In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici, elencate nel paragrafo precedente, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati durante l'esperienza post-marketing

Gli effetti indesiderati sono descritti secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e sulla base della frequenza stimata dall'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: ipersensibilità

Molto raro: shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici:

Non comune: agitazione

Raro: aggressività, confusione, depressione, allucinazioni, insonnia

Molto raro: tic
Non nota: idea suicida, incubo

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: parestesia
Raro: convulsioni
Molto raro: disgeusia, sincope, tremore, distonia, discinesia
Non nota: amnesia, compromissione della memoria

Patologie dell'occhio:

Molto raro: disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, oculorotazione

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigine

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

Raro: funzionalità epatica anormale (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ -GT e della bilirubina)
Non nota: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea
Raro: orticaria
Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci
Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: artralgia

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: disuria, enuresi
Non nota: ritenzione urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: astenia, malessere
Raro: edema

Esami diagnostici:

Raro: aumento di peso

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati prurito (pizzicore intenso) e/o orticaria, dopo interruzione del trattamento di cetirizina

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi osservati a seguito di un sovradosaggio di cetirizina sono principalmente associati ad effetti a carico del sistema nervoso centrale o ad effetti che potrebbero suggerire un'attività anticolinergica.

A seguito di assunzione di una dose pari ad almeno 5 volte la dose giornaliera raccomandata sono stati segnalati i seguenti eventi avversi: confusione, diarrea, capogiri, affaticamento, cefalea, malessere, midriasi, prurito, irrequietezza, sedazione, sonnolenza, stupore, tachicardia, tremore e ritenzione urinaria.

Trattamento

Non è noto uno specifico antidoto per cetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. A seguito di recente ingestione, può essere praticata la lavanda gastrica.

Cetirizina non viene efficacemente rimossa per dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antistaminici per uso sistemico, derivati piperazिनici, codice ATC: R06AE07

Meccanismo d'azione

Cetirizina, un metabolita della idrossizina nell'uomo, è un antagonista potente e selettivo a livello dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding recettoriale *in vitro* non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dagli H_1 .

Effetti farmacodinamici

Oltre all'effetto anti- H_1 , la cetirizina esplica attività antiallergica: alla dose di 10 mg una o due volte al giorno, inibisce la fase tardiva di reclutamento degli eosinofili, nella cute e nella congiuntiva di soggetti atopici esposti ad allergeni.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi nei volontari sani mostrano che la cetirizina, ai dosaggi di 5 e 10 mg, inibisce in maniera pronunciata le reazioni pomfoidi ed eritematose indotte da concentrazioni molto elevate di istamina nella cute, ma la correlazione con l'efficacia non è stabilita.

In uno studio controllato verso placebo, della durata di 6 settimane, condotto su 186 pazienti affetti da rinite allergica e concomitante asma da lieve a moderata, cetirizina alla dose di 10 mg una volta al giorno ha migliorato i sintomi della rinite senza alterare la funzione polmonare. Questo studio avvalorava la sicurezza di somministrazione di cetirizina in pazienti allergici affetti da asma di grado lieve o moderato.

In uno studio controllato verso placebo, cetirizina, somministrata all'elevato dosaggio giornaliero di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

È stato dimostrato che cetirizina, al dosaggio raccomandato, migliora la qualità della vita dei pazienti con rinite allergica stagionale e perenne.

Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 35 giorni in bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, non è stata evidenziata tolleranza all'effetto antistaminico (soppressione di pomfi ed eritemi) di cetirizina. Dopo sospensione di un trattamento a dosi ripetute con cetirizina, la cute recupera la propria normale reattività all'istamina entro 3 giorni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione plasmatica allo steady-state è approssimativamente 300 ng/ml ed è raggiunta entro $1,0 \pm 0,5$ ore.

I parametri farmacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC), sono unimodali nei volontari sani.

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo, sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita. Il grado di biodisponibilità della cetirizina è simile quando viene assunta come soluzione, capsule o compresse.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è di 0,50 l/kg. Il legame di cetirizina alle proteine plasmatiche è di $93 \pm 0,3\%$. La cetirizina non modifica il legame del wafarin alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

La cetirizina non è soggetta ad un esteso metabolismo di primo passaggio.

Eliminazione

L'emivita terminale è risultata di circa 10 ore e non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni. Circa i due terzi della dose vengono escreti immodificati nell'urina.

Linearità/Non linearità

La cetirizina presenta una cinetica lineare tra 5 mg e 60 mg.

Compromissione renale: la farmacocinetica del farmaco nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella nei volontari sani. I pazienti con compromissione renale moderata presentavano una emivita 3 volte più elevata ed una riduzione del 70% nella clearance rispetto ai volontari sani.

I pazienti in emodialisi (clearance della creatinina inferiore a 7 ml/min), a cui era stata somministrata una dose orale singola di 10 mg di cetirizina, presentavano un aumento dell'emivita pari a tre volte ed una

riduzione della clearance pari al 70% della clearance dei soggetti normali. La cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedi paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: i pazienti con epatopatie croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) che hanno ricevuto una dose singola di 10 o 20 mg di cetirizina hanno presentato un aumento pari al 50% della emivita assieme ad una riduzione pari al 40% della clearance rispetto ai soggetti sani.

Un adeguamento della posologia è necessario nei pazienti con compromissione epatica solo se associata ad insufficienza renale.

Anziani: in 16 soggetti anziani a seguito di assunzione di una dose singola orale di 10 mg, l'emivita è aumentata di circa il 50% e la clearance è diminuita del 40% rispetto ai soggetti più giovani. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani sembra essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica: l'emivita della cetirizina è risultata di circa 6 ore nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, di 5 ore nei bambini tra 2 e 6 anni e ridotta a 3,1 ore nei bambini tra i 6 e i 24 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento: opadry II bianco (costituito da ipromellosa, titanio diossido (E171), polidestrosio (E1200), talco, maltodestrina, trigliceridi a catena media)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite con film 10 mg: Blister in PVC/alluminio – astuccio contenente 20 compresse divisibili

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 037639010 “10 mg compresse rivestite con film” 20 compresse divisibili

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Maggio 2008

Data del rinnovo più recente: 5 Giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Axeramis 10 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

20 gocce di soluzione (corrispondenti a 1 ml) contengono: 10 mg di cetirizina dicloridrato, una goccia di soluzione contiene 0,5 mg di cetirizina dicloridrato.

Eccipienti con effetti noti:

- 1 ml di soluzione contiene 1,35 mg di metilparaidrossibenzoato
- 1 ml di soluzione contiene 0,15 mg di propilparaidrossibenzoato
- 1 ml di soluzione contiene 350 mg di propilene glicole

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

In adulti e pazienti pediatriche, a partire da 2 anni di età:

- Cetirizina è indicata per il trattamento dei sintomi nasali e oculari della rinite allergica stagionale e perenne.
- Cetirizina è indicata per il trattamento sintomatico dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

10 mg (20 gocce) una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base dei dati disponibili, nei soggetti anziani con funzionalità renale normale, non risulta necessaria alcuna riduzione della dose.

Compromissione renale

Non sono disponibili dati che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con compromissione. Poiché la cetirizina è prevalentemente escreta per via renale (vedere paragrafo 5.2), nei casi in cui non possono essere utilizzati trattamenti alternativi, gli intervalli tra le dosi devono essere personalizzati in base alla funzionalità renale. Fare riferimento alla seguente tabella e adattare la dose come indicato. Per utilizzare tale tabella posologica, è necessario avere una stima della clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espressa in ml/min. La CL_{cr} (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

$$[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}$$

$$CL_{cr} = \frac{\text{[140 - età (anni)]} \times \text{peso (kg)}}{\text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ per le donne})$$

72 x creatinina sierica (mg/dl)

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio e frequenza
Normale	≥80	10 mg una volta al giorno
Lieve	50 – 79	10 mg una volta al giorno
Moderata	30 – 49	5 mg una volta al giorno
Grave	< 30	5 mg una volta ogni 2 giorni
Malattia renale all'ultimo stadio	< 10	Controindicata
Pazienti in dialisi		

Compromissione epatica

I pazienti affetti solo da compromissione epatica non necessitano di alcun adattamento della posologia. Nei pazienti con compromissione epatica e renale si raccomanda un adattamento della dose (vedere sopra Compromissione renale).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 2 e 6 anni

2,5 mg due volte al giorno (5 gocce due volte al giorno).

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni:

5 mg due volte al giorno (10 gocce due volte al giorno).

Adolescenti di età al di sopra dei 12 anni:

10 mg una volta al giorno (20 gocce una volta al giorno)

Nei pazienti pediatrici affetti da compromissione renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale, l'età e il peso corporeo del paziente.

Modo di somministrazione

Le gocce devono essere depositate su un cucchiaino o diluite in acqua e assunte per via orale. Se si utilizza la diluizione, si deve considerare che il volume di acqua aggiunto alle gocce deve essere in quantità tale da poter essere assunto dal paziente, specialmente per la somministrazione pediatrica. La soluzione diluita deve essere somministrata immediatamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, all'idrossizina o a qualunque derivato della piperazina.

Pazienti con grave compromissione renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Alle dosi terapeutiche, non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative con alcol (per livelli ematici di alcol di 0,5 g/l). Tuttavia, si raccomanda cautela in caso di assunzione concomitante di alcol.

Deve essere prestata cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla ritenzione urinaria (es. lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché la cetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

Si raccomanda cautela nei pazienti epilettici e nei pazienti a rischio di convulsioni.

Questo medicinale contiene 350 mg di propilene glicole per dose da adulto (20 gocce).

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Il metilparaidrossibenzoato e il propilparaidrossibenzoato possono causare reazioni allergiche (talora ritardate).

I test cutanei per l'allergia sono inibiti dagli antistaminici ed è richiesto un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di effettuarli.

Possono verificarsi prurito e/o orticaria quando si interrompe il trattamento con cetirizina, anche se tali sintomi non erano presenti prima dell'inizio del trattamento. In alcuni casi, i sintomi possono essere intensi e può essere necessario ricominciare il trattamento. I sintomi dovrebbero risolversi quando si ricomincia il trattamento.

Popolazione pediatrica

L'uso del medicinale non è raccomandato nei neonati e bambini di età inferiore a 2 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Per il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità della cetirizina, non sono previste interazioni con questo antiistaminico. Negli studi di interazione farmaco-farmaco, in effetti, non sono state segnalate né interazioni farmacodinamiche né interazioni farmacocinetiche significative, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo; sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita.

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina con alcol o altre sostanze ad azione deprimente sul SNC, può causare un'ulteriore diminuzione dello stato d'allerta e alterazione della prestazione, sebbene cetirizina non potenzi l'effetto dell'alcol (0,5 g/L di livelli ematici).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati prospettici raccolti per la cetirizina sugli esiti di gravidanza non suggeriscono una potenziale tossicità per la madre o per il feto/embrione al di sopra dei valori di base.

Studi sugli animali non mostrano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. La prescrizione a donne in gravidanza deve essere effettuata con cautela.

Allattamento

Cetirizina passa nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio di effetti indesiderati nei bambini allattati con latte materno. Cetirizina è escreta nel latte materno a concentrazioni che corrispondono dal 25% al 90% a quelle misurate nel plasma, a seconda del tempo di campionamento dopo la somministrazione. Pertanto, deve essere usata cautela quando si prescrive la cetirizina alle donne che allattano.

Fertilità

Sono disponibili dati limitati sulla fertilità nell'uomo ma non sono state identificate problematiche di sicurezza. I dati sugli animali non mostrano problematiche di sicurezza per la riproduzione nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Misurazioni obiettive della capacità di guidare, del tempo di addormentamento e del rendimento alla catena di montaggio non hanno dimostrato alcun effetto clinicamente rilevante alla dose raccomandata di 10 mg. Tuttavia, i pazienti che manifestano sonnolenza devono astenersi dal guidare veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose od utilizzare macchinari. Non devono superare la dose raccomandata e tenere conto della risposta individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Studi clinici hanno mostrato che la cetirizina al dosaggio raccomandato ha effetti indesiderati minori a livello del SNC, che includono sonnolenza, affaticamento, capogiri e cefalea. In qualche caso, è stata segnalata stimolazione paradossa del SNC.

Benché la cetirizina sia un inibitore selettivo dei recettori H1 periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati rari casi di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione dell'occhio e secchezza della bocca.

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento degli enzimi epatici accompagnato da bilirubina elevata, la maggior parte dei quali risolti a seguito di interruzione del trattamento con cetirizina dicloridrato.

Elenco delle reazioni avverse

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco, nelle quali sono stati confrontati cetirizina verso placebo o altri antistaminici al dosaggio raccomandato (10 mg al giorno per la cetirizina), per le quali sono disponibili dati quantitativi di sicurezza, sono stati trattati con cetirizina più di 3200 soggetti.

In base a questi dati, nell'ambito di sperimentazioni controllate verso placebo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all'1,0% con cetirizina 10 mg:

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Affaticamento	1,63 %	0,95 %
Patologie del sistema nervoso centrale e periferico		
Capogiri	1,10 %	0,98 %

Cefalea	7,42 %	8,07 %
Patologie gastrointestinali		
Dolore addominale	0,98 %	1,08%
Secchezza della bocca	2,09 %	0,82 %
Nausea	1,07 %	1,14 %
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	9,63 %	5,00 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Faringite	1,29 %	1,34 %

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza con la cetirizina sia più comune che con il placebo, tale evento è risultato di entità da lieve a moderata nella maggioranza dei casi. Ulteriori studi in cui sono state effettuate prove obiettive hanno dimostrato che le usuali attività quotidiane non vengono compromesse alla dose giornaliera raccomandata, nei volontari sani giovani.

Popolazione pediatrica

Reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all'1% nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni, in studi clinici controllati verso placebo, sono:

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n =1294)
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	1,0 %	0,6 %
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	1,8 %	1,4 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Rinite	1,4 %	1,1 %
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Affaticamento	1,0 %	0,3 %

Esperienza post-marketing

In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici, elencate nel paragrafo precedente, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati durante l'esperienza post-marketing.

Gli effetti indesiderati sono descritti secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e sulla base della frequenza stimata dalla esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: ipersensibilità
Molto raro: shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici:

Non comune: agitazione

Raro: aggressività, confusione, depressione, allucinazioni, insonnia

Molto raro: tic

Non nota: idea suicida, incubo

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: parestesia

Raro: convulsioni

Molto raro: disgeusia, sincope, tremore, distonia, discinesia

Non nota: amnesia, compromissione della memoria

Patologie dell'occhio:

Molto raro: disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, oculorotazione

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigine

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

Raro: funzionalità epatica anormale (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ -GT e della bilirubina)

Non nota: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: artralgia

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: disuria, enuresi

Non nota: ritenzione urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: astenia, malessere

Raro: edema

Esami diagnostici:

Raro: aumento di peso

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati prurito (pizzicore intenso) e/o orticaria, dopo interruzione del trattamento di cetirizina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi osservati a seguito di un sovradosaggio di cetirizina sono principalmente associati ad effetti a carico del sistema nervoso centrale o ad effetti che potrebbero suggerire un'attività anticolinergica.

A seguito di assunzione di una dose pari ad almeno 5 volte la dose giornaliera raccomandata sono stati segnalati i seguenti eventi avversi: confusione, diarrea, capogiri, affaticamento, cefalea, malessere, midriasi, prurito, irrequietezza, sedazione, sonnolenza, stupore, tachicardia, tremore e ritenzione urinaria.

Trattamento

Non è noto uno specifico antidoto per cetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. A seguito di recente ingestione, può essere praticata la lavanda gastrica.

Cetirizina non viene efficacemente rimossa per dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antistaminici per uso sistemico, derivati piperazिनici, codice ATC: R06AE07

Meccanismo d'azione

Cetirizina, un metabolita della idrossizina nell'uomo, è un antagonista potente e selettivo a livello dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding recettoriale *in vitro* non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dagli H_1 .

Effetti farmacodinamici

Oltre all'effetto anti- H_1 , la cetirizina esplica attività antiallergica: alla dose di 10 mg una o due volte al giorno, inibisce la fase tardiva di reclutamento degli eosinofili, nella cute e nella congiuntiva di soggetti atopici esposti ad allergeni.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi nei volontari sani mostrano che la cetirizina, ai dosaggi di 5 e 10 mg, inibisce in maniera pronunciata le reazioni pomfoidi ed eritematose indotte da concentrazioni molto elevate di istamina nella cute, ma la correlazione con l'efficacia non è stabilita.

In uno studio controllato verso placebo, della durata di 6 settimane, condotto su 186 pazienti affetti da rinite allergica e concomitante asma da lieve a moderata, cetirizina alla dose di 10 mg una volta al giorno ha migliorato i sintomi della rinite senza alterare la funzione polmonare. Questo studio avvalorava la sicurezza di somministrazione di cetirizina in pazienti allergici affetti da asma di grado lieve o moderato.

In uno studio controllato verso placebo, cetirizina, somministrata all'elevato dosaggio giornaliero di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

È stato dimostrato che cetirizina, al dosaggio raccomandato, migliora la qualità della vita dei pazienti con rinite allergica stagionale e perenne.

Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 35 giorni in bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, non è stata evidenziata tolleranza all'effetto antistaminico (soppressione di pomfi ed eritemi) di cetirizina. Dopo sospensione di un trattamento a dosi ripetute con cetirizina, la cute recupera la propria normale reattività all'istamina entro 3 giorni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione plasmatica allo steady-state è approssimativamente 300 ng/ml ed è raggiunta entro $1,0 \pm 0,5$ ore.

I parametri farmacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC), sono unimodali nei volontari sani.

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo, sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita. Il grado di biodisponibilità della cetirizina è simile quando viene assunta come soluzione, capsule o compresse.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è di 0,50 l/kg. Il legame di cetirizina alle proteine plasmatiche è di $93 \pm 0,3\%$. La cetirizina non modifica il legame del wafarin alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

La cetirizina non è soggetta ad un esteso metabolismo di primo passaggio.

Eliminazione

L'emivita terminale è risultata di circa 10 ore e non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni. Circa i due terzi della dose vengono escreti immodificati nell'urina.

Linearità/Non linearità

La cetirizina presenta una cinetica lineare tra 5 mg e 60 mg.

Compromissione renale: la farmacocinetica del farmaco nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella nei volontari sani. I pazienti con compromissione renale moderata presentavano una emivita 3 volte più elevata ed una riduzione del 70% nella clearance rispetto ai volontari sani.

I pazienti in emodialisi (clearance della creatinina inferiore a 7 ml/min), a cui era stata somministrata una dose orale singola di 10 mg di cetirizina, presentavano un aumento dell'emivita pari a tre volte ed una riduzione della clearance pari al 70% della clearance dei soggetti normali. La cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedi paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: i pazienti con epatopatie croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) che hanno ricevuto una dose singola di 10 o 20 mg di cetirizina hanno presentato un aumento pari al 50% della emivita assieme ad una riduzione pari al 40% della clearance rispetto ai soggetti sani.

Un adeguamento della posologia è necessario nei pazienti con compromissione epatica solo se associata a compromissione renale.

Anziani: in 16 soggetti anziani a seguito di assunzione di una dose singola orale di 10 mg, l'emivita è aumentata di circa il 50% e la clearance è diminuita del 40% rispetto ai soggetti più giovani. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani sembra essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica i: l'emivita della cetirizina è risultata di circa 6 ore nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, di 5 ore nei bambini tra 2 e 6 anni e ridotta a 3,1 ore nei bambini tra i 6 e i 24 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo, glicole propilenico, saccarina sodica, metile paraidrossibenzoato (E 218), propile paraidrossibenzoato (E 216), sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mg/ml gocce orali, soluzione: Flacone di vetro ambrato da 20 ml con contagocce

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 037639022 "10 mg/ml gocce orali, soluzione" Flacone da 20 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Maggio 2008

Data del rinnovo più recente: 5 Giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO