

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CETIRIZINA DOC Generici

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene cetirizina dicloridrato 10 mg.

Eccipienti: una compressa rivestita con film contiene 117 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film bianche o quasi bianche biconvesse ed ellittiche, 5,7 x 11,1 mm. Linea di frattura su un lato. Le compresse hanno inciso "C" su di un lato, "J" e "E" sull'altro lato della linea di frattura.

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

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni:

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

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni:

10 mg una volta al giorno (1 compressa).

Le compresse devono essere assunte con un bicchiere di liquido.

Pazienti anziani:

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

Pazienti con insufficienza renale di grado da moderato a grave:

Non ci sono dati disponibili che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con insufficienza renale. Poiché 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 - Pazienti in dialisi | < 10 | Controindicata |

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

Pazienti con insufficienza epatica: i pazienti affetti solo da insufficienza epatica non necessitano di alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con insufficienza epatica e renale: si raccomanda un adattamento della dose (si veda sopra Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave).

4.3 Controindicazioni

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

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

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere compresse rivestite con film di cetirizina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Poiché i test allergici cutanei sono inibiti dagli antistaminici è necessario attendere un periodo di wash-out (3 giorni) prima di eseguirli.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità della cetirizina, non sono previste interazioni con questo antistaminico. 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati clinici su gravidanze esposte al trattamento per cetirizina sono molto rari. 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 è escreta nel latte materno a concentrazioni che rappresentano dal 25% al 90% di quelle misurate nel plasma, a seconda dell'intervallo di tempo dalla somministrazione. Deve pertanto essere posta cautela quando si prescrive cetirizina ad una donna in allattamento.

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.

I pazienti che intendono porsi alla guida di veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose od utilizzare macchinari non devono superare la dose raccomandata e tenere conto della risposta individuale al medicinale.

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina con alcool o altre sostanze ad azione deprimente sul SNC può causare un'ulteriore diminuzione dello stato d'allerta ed alterazione della prestazione.

4.8 Effetti indesiderati

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 delle fauci.

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento degli enzimi epatici accompagnato da bilirubina elevata. La maggior parte di questi si sono risolti in seguito ad interruzione del trattamento con cetirizina dicloridrato.

Sperimentazioni cliniche

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco nei 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 stati segnalati i seguenti eventi avversi con una incidenza pari o superiore all'1,0% con cetirizina 10 mg:

| Eventi avversi (WHO-ART) | Cetirizina 10 mg (n= 3260) | Placebo (n = 3061) |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------|
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------|

| | | |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Organismo nel suo insieme – patologie sistemiche Affaticamento | 1,63 % | 0,95 % |
| Patologie del sistema nervoso centrale e periferico Capogiri Cefalea | 1,10 % 7,42 % | 0,98 % 8,07 % |
| Patologie gastrointestinali Dolore addominale Secchezza delle fauci Nausea | 0,98 % 2,09 % 1,07 % | 1,08 % 0,82 % 1,14 % |
| Disturbi psichiatrici Sonnolenza | 9,63 % | 5,00 % |
| Patologie respiratorie Faringite | 1,29 % | 1,34 % |

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza con la cetirizina fosse 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.

Reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all'1,0% nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni, in studi clinici controllati verso placebo, sono:

| Eventi avversi (WHO-ART) | Cetirizina (n= 1656) | Placebo (n = 1294) |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| Patologie gastrointestinali Diarrea | 1,0% | 0,6 % |
| Disturbi psichiatrici Sonnolenza | 1,8 % | 1,4 % |
| Patologie respiratorie Rinite | 1,4 % | 1,1 % |
| Organismo nel suo insieme – patologie generali Affaticamento | 1,0 % | 0,3 % |

Esperienza post-marketing

Agli eventi avversi riscontrati nel corso degli studi clinici, elencati nel paragrafo precedente, vanno aggiunte le seguenti reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing.

Gli effetti indesiderati sono descritti in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alle frequenze stimate basate sull'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); 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

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: parestesia
Raro: convulsioni, disordini del movimento
Molto raro: disgeusia, discinesia, distonia, sincope, tremore
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 alterata (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ -GT e della bilirubina)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, rash
Raro: orticaria
Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

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

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

a) Sintomi

I sintomi osservati a seguito di un sovradosaggio di cetirizina sono principalmente associati a effetti a carico del Sistema Nervoso Centrale o a effetti che possono 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.

b) Trattamento

Non è noto uno specifico antidoto alla cetirizina.

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

Cetirizina non viene efficacemente rimossa per dialisi.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati piperazini, codice ATC: R06A E07

Meccanismo d'azione

Cetirizina, un metabolita della idrossizina nell'uomo, è un antagonista potente e selettivo a livello dei recettori H₁ periferici. Gli studi di binding recettoriale *in vitro* non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dagli H₁.

Effetti farmacodinamici

Oltre all'effetto anti-H₁, 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, a dosi 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.

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.

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'elevata dose giornaliera di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

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

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. Non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni.

Distribuzione

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.

Il volume apparente di distribuzione è di 0,50 l/kg.

Biotrasformazione

Il legame di cetirizina alle proteine plasmatiche è di $93 \pm 0,3$ %. La cetirizina non modifica il legame del warfarin alle proteine plasmatiche.

Eliminazione

La cetirizina non è soggetta ad un esteso metabolismo di primo passaggio. Circa i due terzi della dose vengono escreti immutati nell'urina. L'emivita terminale è risultata di circa 10 ore.

Linearità

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

Popolazioni speciali

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 normali. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani sembra essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

Bambini e neonati: 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.

Pazienti con insufficienza renale: la farmacocinetica del farmaco nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella dei volontari sani. I pazienti con insufficienza 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 della 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).

Pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica solo se associata ad insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina,
Lattosio monoidrato,
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa,
Macrogol stearato
Glicole propilenico
Titanio diossido (E 171)

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

Blisters in Al/Al:

7, 10, 20, 30, 50, 90 o 100 compresse rivestite con film.

Flacone per compresse in HDPE con tappo in LDPE:

10, 20, 30, 50, 90 o 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l

Via Turati 40, 20121

Milano

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 7 compresse in blister Al/Al AIC n. 038009015

CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister Al/Al AIC n. 038009027

CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister Al/Al AIC n. 038009039
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al/Al AIC n. 038009041
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister Al/Al AIC n. 038009054
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister Al/Al AIC n. 038009066
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister Al/Al AIC n. 038009078
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038009080
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038009092
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038009104
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038009116
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 90 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038009128
CETIRIZINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038009130

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO

Ottobre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO