

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GENERIT 10 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato, una goccia di soluzione contiene 0,5 mg di cetirizina dicloridrato

Un contenitore monodose contiene: 10 mg di cetirizina dicloridrato

“GENERIT 10 mg/ml gocce orali, soluzione” flacone 20 ml

Eccipienti:

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

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Liquido limpido e incolore con sapore lievemente dolce e aroma amaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Cetirizina di cloridrato 10 mg/ml gocce orali, soluzione è indicato negli adulti e nei pazienti pediatrici, a partire da 2 anni di età:

- per il trattamento dei sintomi nasali e oculari della rinite allergica stagionale e perenne.
- 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

Pazienti anziani

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

Pazienti con compromissione renale da moderato a grave

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:

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

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo e frequenza	Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio
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

Pazienti con compromissione epatica:

I pazienti affetti solo da compromissione epatica non necessitano di alcun adattamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica e renale si raccomanda un adattamento della dose (si veda sopra "Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave").

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 2 e 6 anni: 2,5 mg (5 gocce) due volte al giorno.

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni: 5 mg (10 gocce) due volte al giorno.

Adolescenti di età al di sopra dei 12 anni: 10 mg (20 gocce) al giorno.

Nei pazienti pediatrici affetti da compromissione renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale, 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 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 insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni di 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 (ad esempio lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poichè la cetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

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

Il metile paraidrossibenzoato e il propile paraidrossibenzoato possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

La risposta a test cutanei per l'allergia è inibita 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 e 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.

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 ed alterazione della prestazione, sebbene cetirizina non potenzi l'effetto dell'alcol (0,5 g/L di livelli ematici).

4.6. **Fertilità, gravidanza e 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 postnatale. 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 del tempo di campionamento dopo la somministrazione. Pertanto la prescrizione a donne che allattano deve essere effettuata con cautela.

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 produzione nell'uomo.

4.7. **Effetti sulla capacità di guidare e di usare 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 manifestano sonnolenza devono astenersi dal guidare veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose od utilizzare macchinari. Non devono superare la dose raccomandata e devono tenere conto della risposta individuale al medicinale.

4.8. Effetti indesiderati

Studi clinici

- *In generale*

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'antagonista selettivo dei recettori H₁ periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati casi isolati di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione dell'occhio e bocca secca.

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 di cetirizina dicloridrato.

Elenco delle reazioni avverse

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco o di studi di farmacologia clinica, nei quali sono stati confrontati gli effetti di

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 cumulati, 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)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> Affaticamento	1,63%	0,95%
<i>Patologie del sistema nervoso</i> Capogiri Cefalea	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
<i>Patologie gastrointestinali</i> Dolore addominale Bocca secca Nausea	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
<i>Disturbi psichiatrici</i> Sonnolenza	9,63%	5,00%
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> Faringite	1,29%	1,34%

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza 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'1,0% 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)
<i>Patologie gastrointestinali</i> Diarrea	1,0%	0,6%
<i>Disturbi psichiatrici</i> Sonnolenza	1,8%	1,4%
<i>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</i> Rinite	1,4%	1,1%
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> 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 MedDRA per sistemi e organi e in accordo con la frequenza definita sulla base dell'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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: ideasuicida

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:

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, eruzione cutanea

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.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi osservati a seguito di un rilevante 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 alla cetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica può essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione del medicinale.

Cetirizina non viene efficacemente rimossa per emodialisi

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: antistaminici per uso sistemico, derivati piperazinici, codice ATC R06A E07 .

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Oltre agli effetti 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 dei 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, 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 mg/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.

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 warfarin 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.

Pazienti con 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 nei soggetti normali. La cetirizina è eliminata in bassa quantità dalla emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedi paragrafo 4.2)

Pazienti con 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% dell'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 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 normali. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani è sembrata 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 *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1. **Elenco degli eccipienti**

"GENERIT 10 mg/ml gocce orali, soluzione" monodose: Glicerolo 85%, Glicole propilenico, Saccarina sodica, Sodio Acetato tridrato, Acido acetico glaciale, Acqua p.p.i.

"GENERIT 10 mg/ml gocce orali, soluzione" flacone 20 ml: Glicerolo 85%, Glicole propilenico, Saccarina sodica, Sodio Acetato tridrato, Acido acetico

glaciale, Metile p-idrossibenzoato (E 218), Propile p-idrossibenzoato (E 216), Acqua p.p.i.

- 6.2. **Incompatibilità**
Non pertinente
- 6.3. **Validità**
"10 mg/ml gocce orali, soluzione": 36 mesi
Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone da 20 ml è di 28 giorni
- 6.4. **Speciali precauzioni per la conservazione**
Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione
- 6.5. **Natura e contenuto del contenitore**
10 mg/ml gocce orali, soluzione: flacone di polietilene da 20 ml.
10 mg/ml gocce orali, soluzione: contenitore monodose in polietilene da 1 ml.
- 6.6. **Precauzioni particolari per lo smaltimento**
Nessuna istruzione particolare
7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Genetic S.p.A., Via Della Monica n. 26, 84083 Castel San Giorgio (SA)
8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
"10 mg/ ml gocce orali, soluzione" flacone da 20 ml AIC: 038628018
"10 mg/ ml gocce orali, soluzione" 20 contenitori monodose da 1 ml AIC: 038628020
9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
"10 mg/ ml gocce orali, soluzione" flacone da 20 ml: 24.10.2011
"10 mg/ ml gocce orali, soluzione" 20 contenitori monodose da 1 ml:24.10.2011
10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**