

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stamidix 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Stamidix 10 mg compresse:

Ogni compressa contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato

Eccipiente con effetti noti: una compressa da 10 mg contiene 35.0 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

### 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

##### Adulti

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

##### *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 di età superiore ai 12 anni:* 10 mg una volta al giorno (1 compressa).

*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 insufficienza 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.

Aggiustamenti della dose nei pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale

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

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa:

Gruppo	Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata (eGFR)(ml/min)	Dose e frequenza
Funzionalità renale normale	≥90	10 mg una volta al giorno
Lieve compromissione della funzionalità renale	60- <90	10 mg una volta al giorno
Moderata compromissione della funzionalità renale	30- < 60	5 mg una volta al giorno
Grave compromissione della funzionalità renale	15 - < 30 dialisi non necessaria	5 mg una volta ogni 2 giorni
Fase terminale della malattia renale	<15 dialisi necessaria	Controindicata

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.

*Compromissione epatica:* i pazienti affetti solo da compromissione epatica non necessitano di alcun adattamento della posologia.

*Pazienti con compromissione epatica e renale:* si raccomanda un adattamento della posologia (si veda sopra *Compromissione renale*)

#### 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 malattia renale in fase terminale con eGFR (Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata) inferiore a 15 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.

La risposta ai test cutanei per l'allergia è inibita dagli antistaminici ed è richiesto un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di effettuarli.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere compresse di cetirizina.

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 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.

#### Eccipienti:

Questo medicinale 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.

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

### **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 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 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 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 devono tenere conto della risposta individuale al medicinale. In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina con alcol o altre sostanze ad azione deprimente sul sistema nervoso centrale, può causare un'ulteriore diminuzione dello stato d'allerta ed alterazione della prestazione.

### **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.

Benchè la cetirizina sia un antagonista selettivo dei recettori H<sub>1</sub> periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati casi isolati di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione visiva e bocca secca.

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento dei livelli 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, 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 esposti alla 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:

<b>Reazioni avverse (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizina 10 mg (n=3260)</b>	<b>Placebo (n=3061)</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Affaticamento	1,63%	0,95%
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Capogiri	1,10%	0,98%
Cefalea	7,42%	8,07%
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Dolore addominale	0,98%	1,08%
Bocca secca	2,09%	0,82%
Nausea	1,07%	1,14%
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Sonnolenza	9,63%	5,00%
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
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:

<b>Reazioni avverse (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizina (n=1656)</b>	<b>Placebo (n=1294)</b>
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Diarrea	1,0%	0,6%
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Sonnolenza	1,8%	1,4%
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
Rinite		

	1,4%	1,1%
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Affaticamento	1,0%	0,3%

### Esperienza post-marketing

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

Gli effetti indesiderati sono descritti secondo MedDRA per classificazione 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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, crisi oculogira

#### *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  $\gamma$ -GT e della bilirubina)

Non nota: epatite

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non comuni: prurito, eruzione cutanea

Raro: orticaria

Molto rari: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non nota: artralgia, mialgia

*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 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 emodialisi.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: derivati piperazini. Codice ATC: R06AE07.

Cetirizina, un metabolita della idrossizina nell'uomo, è un antagonista potente e selettivo a livello dei recettori H<sub>1</sub> periferici. Gli studi di binding recettoriale *in vitro* non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dall'H<sub>1</sub>.

Oltre all'effetto anti-H<sub>1</sub>, 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.

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 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'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.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione plasmatica allo steady-state è approssimativamente 300 ng/ml ed è raggiunta entro 1,0±0,5 ore. Non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni. I parametri farmacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C<sub>max</sub>) 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. Il legame di cetirizina alle proteine plasmatiche è di 93±0,3 %. La cetirizina non modifica il legame del warfarin alle proteine plasmatiche.

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

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

*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 a 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**

**Stamidix 10 mg compresse contiene:** lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato, sodio amido glicolato.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota

### **6.3 Periodo di validità**

10 mg compresse: 22 mesi

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10 mg Compresse: Blister in PVC/alluminio - Astuccio contenente 20 compresse

### **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Non disperdere il flacone nell'ambiente dopo l'uso.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

IDI FARMACEUTICI S.r.l. – Via dei Castelli Romani nn. 83/85 – Pomezia (RM)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stamidix 10 mg compresse – 20 compresse: AIC n° 037339013

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Ottobre 2007 / Ottobre 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stamidix 10 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Stamidix 10 mg/ml gocce orali, soluzione  
20 gocce di soluzione (corrispondenti a 1 ml) contengono: 10 mg di cetirizina dicloridrato

Eccipienti con effetti noti:

- 1 ml di soluzione contiene 1,35 mg di metile paraidrossibenzoato
- 1 ml di soluzione contiene 0,15 mg di propile paraidrossibenzoato
- 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 pediatrici 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

*Adulti: 10 mg una volta al giorno (20 gocce una volta al giorno).*

*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 superiore ai 12 anni: 10 mg una volta al giorno (20 gocce una volta al giorno).*

*Pazienti 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 insufficienza 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.

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

#### Aggiustamenti della dose nei pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale

Gruppo	Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata (eGFR) (ml/min)	Dose e frequenza
Funzionalità renale normale	≥90	10 mg una volta al giorno
Lieve compromissione della funzionalità renale	60- <90	10 mg una volta al giorno
Moderata compromissione della funzionalità renale	30- <60	5 mg una volta al giorno
Grave compromissione della funzionalità renale	15 - < 30 dialisi non necessaria	5 mg una volta ogni 2 giorni
Fase terminale della malattia renale	<15 dialisi necessaria	Controindicata

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.

*Compromissione epatica:* i pazienti affetti solo da compromissione epatica non necessitano di alcun adattamento della posologia.

*Pazienti con compromissione epatica e renale:* si raccomanda un adattamento della posologia (vedere *Compromissione renale*).

#### 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 malattia renale in fase terminale con eGFR (Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata) inferiore a 15 ml/min.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

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

La risposta ai 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 prodotto non è raccomandato nei neonati e bambini di età inferiore a 2 anni.

#### Eccipienti

Stamidix gocce orali, soluzione contiene 350 mg di propilene glicole per dose di 1 ml.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età.

Sebbene il propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno (vedere anche paragrafo 4.6).

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Stamidix gocce orali, soluzione contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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

#### **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 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 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 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 devono tenere conto della risposta individuale al medicinale. In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina con alcol o altre sostanze ad azione deprimente sul sistema nervoso centrale, può causare un'ulteriore diminuzione dello stato d'allerta e alterazione della prestazione.

#### 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.

Benchè la cetirizina sia un antagonista selettivo dei recettori H<sub>1</sub> periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati casi isolati di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione visiva e bocca secca.

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento dei livelli 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, 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 esposti alla 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 10mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Affaticamento	1,63%	0,95%
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Capogiri	1,10%	0,98%
Cefalea	7,42%	8,07%
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Dolore addominale	0,98%	1,08%
Bocca secca	2,09%	0,82%
Nausea	1,07%	1,14%
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Sonnolenza	9,63%	5,00%
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
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:

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

### Esperienza post-marketing

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

Gli effetti indesiderati sono descritti secondo MedDRA per classificazione 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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, allucinazione, 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, crisi oculogira

#### *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  $\gamma$ -GT e della bilirubina)

Non nota: epatite

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non comuni: 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, mialgia

#### *Patologie renali e urinarie:*

Molto raro: disuria, enuresi

Non nota: ritenzione urinaria

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Non comuni: 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 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 emodialisi.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: derivati piperazinicici. Codice ATC: R06AE07.

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 dall' $H_1$ .

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.

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 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'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.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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 è sembrata essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

*Bambini:* 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 compromissione renale:* la farmacocinetica del farmaco nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella nei 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 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 a 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

**Stamidix 10 mg/ml gocce orali, soluzione contiene:** glicerolo 85%, glicole propilenico, saccarina sodica, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

Nessuna nota

### 6.3 Periodo di validità

10 mg/ml gocce orali, soluzione: 24 mesi

Il periodo di validità dopo la prima apertura del flacone è di 15 mesi.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

### 6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Non disperdere il flacone nell'ambiente dopo l'uso.



**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

IDI FARMACEUTICI S.r.l. – Via dei Castelli Romani nn. 83/85 – Pomezia (RM)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stamidix 10 mg/ ml gocce orali, soluzione – flacone da 20 ml: AIC n° 037339025

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Ottobre 2007 / Ottobre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco