

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cetirizina Ranbaxy 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.

Eccipienti con effetti noti:

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

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cetirizina dicloridrato 10 mg/ml gocce orali, soluzione è indicato negli adulti e 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

##### Anziani

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

##### *Compromissione renale*

Non ci sono dati disponibili che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con compromissione renale. Poiché la cetirizina è prevalentemente escreta per via renale (vedere paragrafo 5.2), nel caso in cui non può essere utilizzato un trattamento alternativo, 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<sub>Cr</sub>) del paziente espressa in ml/min. La CL<sub>Cr</sub> (ml/min)

può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

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

Adattamenti della posologia per pazienti adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio e frequenza
Normale	$\geq 80$	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

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 (vedere sopra *Compromissione renale*).

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 del paziente, 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, a idrossizina o a qualunque derivato della piperazina.

Pazienti con grave danno 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 l'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 di predisponenti alla ritenzione urinaria (ad esempio 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 metilparaidrossibenzoato e il propilparaidrossibenzoato contenuti in cetirizina 10mg/ml gocce orali, soluzione possono causare reazioni allergiche (talora 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 medicinale non è raccomandato nei neonati e bambini di età inferiore a 2 anni.

#### **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 al giorno).

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 post-natale. La prescrizione a donne in gravidanza deve essere effettuata con cautela.

##### **Allattamento**

Cetirizina è escreto nel latte materno a concentrazioni che corrispondono dal 25% al 90% di quelle misurate nel plasma, a seconda del tempo di campionamento dopo la somministrazione. Pertanto la prescrizione adonne 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 consigliata di 10 mg. Tuttavia pazienti che manifestano sonnolenza devono astenersi dal guidare veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose o utilizzare macchinari non devono superare la dose raccomandata e 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 inibitore selettivo dei recettori H<sub>1</sub> periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati rari casi di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione visiva 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 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:

<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 centrale</b> Capogiri Cefalea	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<b>Patologie del sistema gastro-intestinale</b> Dolore addominale Secchezza della bocca Nausea	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<b>Disturbi psichiatrici</b> Sonnolenza	9,63 %	5,00 %
<b>Patologie del sistema respiratorio</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% 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 del sistema gastro-intestinale</b> Diarrea	1,0 %	0,6 %
<b>Disturbi psichiatrici</b> Sonnolenza	1,8 %	1,4 %
<b>Patologie del sistema respiratorio</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, elencate nel paragrafo precedente, vanno aggiunti i seguenti effetti indesiderati riportati nell'esperienza post-marketing.

Gli effetti indesiderati sono descritti secondo MedDRA per la classificazione per sistemi e organi e in accordo con la 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); 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: comportamento suicida
- *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 annebbiata, oculorotazione
- *Patologie dell'orecchio e del labirinto:*  
Non nota: vertigini
- *Patologie cardiache:*  
Raro: tachicardia
- *Patologie gastrointestinali:*  
Non comune: diarrea
- *Patologie epatobiliari:*  
Raro: funzionalità epatica anormale (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della  $\gamma$ 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

### **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 state segnalate le seguenti reazioni avverse: 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 farmacoterapeutico: antistaminici per uso sistemico, derivati piperazinic, codice ATC R06AE07

#### Meccanismo d'azione

Cetirizina, metabolita umano dell'idrossizina, 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 dagli H<sub>1</sub>.

#### Effetti farmacodinamici

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.

#### 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. 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.

#### 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 immutati 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 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).

*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 insufficienza 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 normali. 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 *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicerolo 85%, glicole propilenico, saccarina sodica, metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

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

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione per la conservazione.

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

Flacone di vetro ambrato da 20 ml con contagocce

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

Cetirizina Ranbaxy 10 mg/ ml gocce orali, soluzione - Flacone da 20 ml: AIC n. 037653021

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

Settembre 2007

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cetirizina Ranbaxy 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato

Eccipienti: una compressa contiene 35 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

Le compresse di cetirizina dicloridrato da 10 mg, sono indicate negli adulti e nei pazienti pediatrici a partire da 6 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 una volta al giorno (1 compressa)

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 ci sono dati disponibili che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con compromissione renale. Poiché la cetirizina è prevalentemente escreta per via renale (vedere paragrafo 5.2), nel caso in cui non può essere utilizzato un trattamento alternativo, 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<sub>Cr</sub>) del paziente espressa in ml/min. La CL<sub>Cr</sub> (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

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

Adattamenti della posologia per pazienti 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

#### *Compromissione epatica*

I pazienti affetti solo da compromissione epatica non necessitano di alcun adattamento della dose. Si raccomanda un adattamento della dose nei pazienti con compromissione epatica e renale (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 tra 6 e 12 anni di età: 5 mg due volte al giorno (mezza compressa due volte al giorno).  
Adolescenti al di sopra di 12 anni di età: 10 mg una volta al giorno (1 compressa).

Nei pazienti pediatrici affetti da danno renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale del paziente, 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 di impiego**

Alle dosi terapeutiche, non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative con l'alcool (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 in pazienti con fattori di predisposizione alla ritenzione urinaria (ad esempio 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 con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere le 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 in bambini di età inferiore a 6 anni, poiché questa formulazione non permette un appropriato adattamento della dose. Si raccomanda di usare una formulazione pediatrica di cetirizina.

### **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 al giorno).

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 post-natale. La prescrizione a donne in gravidanza deve essere effettuata con cautela.

#### **Allattamento**

Cetirizina è escreto nel latte materno a concentrazioni che corrispondono 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 consigliata di 10 mg. Tuttavia, i pazienti che manifestano sonnolenza devono astenersi dal guidare veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose o utilizzare macchinari. Non devono superare la dose raccomandata e 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 inibitore selettivo dei recettori H<sub>1</sub> periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati rari casi di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione visiva 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 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:

<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 centrale</b>		
Capogiri	1,10 %	0,98 %
Cefalea	7,42 %	8,07 %
<b>Patologie del sistema gastro-intestinale</b>		
Dolore addominale	0,98 %	1,08 %
Secchezza della bocca	2,09 %	0,82 %
Nausea	1,07 %	1,14 %
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Sonnolenza	9,63 %	5,00 %
<b>Patologie del sistema respiratorio</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% 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 del sistema gastro-intestinale</b>		
Diarrea	1,0 %	0,6 %
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Sonnolenza	1,8 %	1,4 %
<b>Patologie del sistema respiratorio</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

Alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici, elencati nel paragrafo precedente, vanno aggiunti i seguenti effetti indesiderati riportati nell'esperienza post-marketing.

Gli effetti indesiderati sono descritti secondo MedDRA per la classificazione per sistemi e organi in accordo con la 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); 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, allucinazione, insonnia  
Molto raro: tic  
Non nota: comportamento suicida
- *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 annebbiata, oculorotazione
- *Patologie dell'orecchio e del labirinto:*  
Non nota: vertigini
- *Patologie cardiache:*  
Raro: tachicardia
- *Patologie gastrointestinali:*  
Non comune: diarrea
- *Patologie epatobiliari:*  
Raro: funzionalità epatica anormale (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della  $\gamma$ 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:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

## **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 state segnalate le seguenti reazioni avverse: 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 farmacoterapeutico: antistaminici per uso sistemico, derivati piperazिनici, codice ATC R06AE07

### Meccanismo d'azione

Cetirizina, metabolita umano dell'idrossizina, 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 dagli H<sub>1</sub>.

### Effetti farmacodinamici

Oltre all'effetto anti-H<sub>1</sub>, la cetirizina esplica attività anti-allergica: 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. 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.

#### 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 immutati 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 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).

*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 insufficienza 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 normali. 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 *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato, sodio amido glicolato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

22 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione per la conservazione.

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

Blister in PVC/alluminio - Astuccio contenente 20 compresse

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

Cetirizina Ranbaxy 10 mg compresse – 20 compresse divisibili: AIC n. 037653019

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

Settembre 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco