

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cetirizina Aurobindo Italia 10 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di gocce orali, 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 metil-paraidrossibenzoato;
- 1 ml di soluzione contiene 0,15 mg di propil-paraidrossibenzoato.
- glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cetirizina Aurobindo 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

Anziani

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

Compromissione renale

Non sono disponibili dati che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con compromissione renale. Poiché la cetirizina è prevalentemente escreta per via renale (vedere paragrafo 5.2), nei casi in cui non possono essere utilizzati trattamenti alternativi, gli intervalli tra le dosi devono essere personalizzati in base alla funzionalità renale. Fare riferimento alla seguente tabella e stabilire la dose come indicato.

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

| Gruppo | Velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) (ml/min) | Dosaggio 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 |

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 *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 dai 12 anni in su: 10 mg (20 gocce) al giorno.

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

Modo di somministrazione

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

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 nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Cetirizina Aurobindo Italia contiene sodio

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

Cetirizina Aurobindo Italia contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato

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

Cetirizina Aurobindo Italia contiene glicole propilenico

Questo medicinale contiene 350 mg di glicole propilenico per ogni ml di soluzione.

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 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 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 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 segnalata stimolazione paradossa del SNC.

Benché la cetirizina sia un inibitore selettivo dei recettori H₁ periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati 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 con cetirizina dicloridrato.

- Elenco delle reazioni avverse

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco, nelle quali sono stati confrontati gli effetti di cetirizina verso placebo o altri antistaminici alla dose raccomandata (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 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 | 1,10 % | 0,98 % |
| Cefalea | 7,42 % | 8,07 % |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | | |
| Dolore addominale | 0,98 % | 1,08 % |
| Bocca secca | 2,09 % | 0,82 % |
| Nausea | 1,07 % | 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 consigliata, nei volontari sani giovani.

Popolazione pediatrica

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

| Reazioni avverse (WHO-ART) | Cetirizina (n=1656) | Placebo (n =1294) |
|--|--------------------------------|------------------------------|
| <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 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 γ -GT e della bilirubina).

Non nota: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea.

Raro: orticaria.

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: artralgia, 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 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. 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 dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antistaminici per uso sistemico, derivati piperazini; codice ATC: R06AE07.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Oltre all'effetto anti-H₁, la cetirizina esplica attività antiallergica: alla dose di 10 mg una o due volte al giorno, inibisce la fase tardiva di reclutamento degli eosinofili, nella cute e nella congiuntiva di soggetti atopici esposti ad allergeni.

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione plasmatica allo steady-state è approssimativamente 300 ng/ml ed è raggiunta entro $1,0 \pm 0,5$ ore. I parametri farmacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC), sono unimodali.

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.

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 compromissione renale moderata presentavano una emivita 3 volte più elevata ed una riduzione del 70% nella clearance rispetto ai volontari sani.

I pazienti in emodialisi (clearance della creatinina inferiore a 7 ml/min), a cui era stata somministrata una dose orale singola di 10 mg di cetirizina, presentavano un aumento dell'emivita pari a tre volte ed una riduzione della clearance pari al 70% della clearance dei soggetti normali. La cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere 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% dell'emivita assieme ad una riduzione pari al 40% della clearance rispetto ai soggetti sani. Un adeguamento della posologia è necessario solo nei pazienti con compromissione epatica se associata a compromissione renale.

Anziani: in 16 soggetti anziani a seguito di assunzione di una dose singola orale di 10 mg, l'emivita è aumentata di circa il 50% e la clearance è diminuita del 40% rispetto ai soggetti 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 neonati e 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 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 particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato da 20 ml con contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
via San Giuseppe, 102
21047 - Saronno (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cetirizina Aurobindo Italia 10 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone da 20 ml - AIC n. 038054021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13/03/2008

Data del rinnovo più recente: 14/06/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO