

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CERCHIO 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato

Eccipienti con effetti noti: una compressa contiene 35,0 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa bianca, rotonda, con linea di incisione, divisibile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cerchio , è indicato in adulti e 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

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni:

5 mg (mezza compressa) due volte al giorno

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni:

10 mg (1 compressa) 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.

Pazienti con 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), nei casi in cui non possono essere utilizzati trattamenti alternativi, gli intervalli tra le dosi devono essere personalizzati in base alla funzionalità renale. Fare riferimento alla seguente tabella e adattare la dose come indicato. Per utilizzare la tabella posologica, è

necessario avere una stima della clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espressa in ml/min. La CL_{cr} (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

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

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio e frequenza
Normale	≥ 80	10 mg una volta al giorno
Lieve	50 - 79	10 mg una volta al giorno
Moderata	30 - 49	5 mg una volta al giorno
Grave	< 30	5 mg una volta ogni 2 giorni
Malattia renale all'ultimo stadio - Pazienti in dialisi	< 10	Controindicata

Pazienti pediatrici con compromissione renale:

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.

Pazienti con 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 *Pazienti con 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 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 alcool (per livelli ematici di alcool 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. lesioni 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 della formulazione in compresse non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, poiché questa formulazione non consente un appropriato adattamento della dose. Si raccomanda di usare una formulazione pediatrica di cetirizina

CERCHIO compresse contiene lattosio

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

CERCHIO compresse contiene sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità della cetirizina, non sono previste interazioni con questo antistaminico. Negli studi di interazione farmaco- farmaco, in effetti, non sono state riportate né interazioni farmacodinamiche, né interazioni

farmacocinetiche significative, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione del 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 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.

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 alcuni casi, è stata segnalata stimolazione paradossa del SNC.

Benché la cetirizina sia un antagonista selettivo dei recettori H₁ periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati casi isolati di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione 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 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:

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

<i>mediastiniche</i> Faringite	1,29%	1,34%
-----------------------------------	-------	-------

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza sia più comune che con il placebo, tale evento è risultato di entità da lieve a moderata nella maggioranza dei casi. Ulteriori studi in cui sono state effettuate prove obiettive hanno dimostrato che le usuali attività quotidiane non vengono compromesse alla dose giornaliera raccomandata, nei volontari sani giovani.

Popolazione pediatrica

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

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n=1294)
<i>Patologie gastrointestinali</i> Diarrea	1,0%	0,6%
<i>Disturbi psichiatrici</i> Sonnolenza	1,8%	1,4%
<i>Patologie del sistema respiratorio, 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: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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: 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, oculorotazione

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigine

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

Raro: funzionalità epatica alterata (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ -GT e della bilirubina)

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

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. 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 piperazinici., codice ATC: R06AE07.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Studi nei volontari sani mostrano che la cetirizina, 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 di 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.

Anziani: in 16 soggetti anziani a seguito di assunzione di una dose singola orale di 10 mg, l'emivita è aumentata di circa il 50% e la clearance è diminuita del 40% rispetto ai soggetti normali. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani è sembrata essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica: l'emivita della cetirizina è risultata di circa 6 ore nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, di 5 ore nei bambini tra 2 e 6 anni e ridotta a 3,1 ore nei neonati e nei bambini tra i 6 e i 24 mesi.

Pazienti con compromissione renale: la farmacocinetica del farmaco nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella 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 rispetto ai soggetti sani. La cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave.

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 solo nei pazienti con compromissione epatica se associata a compromissione 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

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di 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 per lo smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NEOPHARMED GENTILI S.p.A., Via San Giuseppe Cottolengo, 15 - 20143 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CERCHIO 10 mg compresse, 20 compresse: AIC n. 037736016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Settembre 2007

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
CERCHIO 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 metile paraidrossibenzoato
- 1 ml di soluzione contiene 0,15 mg di propile paraidrossibenzoato
- 1 ml di soluzione contiene 350 mg di glicole propilenico

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cerchio è indicato in 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

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.

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni:

10 mg (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.

Pazienti con 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 adattare la dose come indicato. Per utilizzare la tabella posologica, è necessario avere una stima della clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espressa in ml/min. La CL_{cr} (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

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

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio e frequenza
Normale	≥ 80	10 mg una volta al giorno
Lieve	50 - 79	10 mg una volta al giorno
Moderata	30 - 49	5 mg una volta al giorno
Grave	< 30	5 mg una volta ogni 2 giorni
Malattia renale all'ultimo stadio - Pazienti in dialisi	< 10	Controindicata

Pazienti pediatrici con compromissione renale:

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.

Pazienti con 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 *Pazienti con 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 grave compromissione renale con clearance della creatinina inferiore a 10 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.

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.

Questo medicinale contiene:

- meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per 20 gocce, cioè essenzialmente 'senza sodio';
- **metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato** che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Popolazione pediatrica

L'uso del medicinale non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Negli studi di interazione farmaco- farmaco, in effetti, non sono state riportate né interazioni farmacodinamiche né interazioni farmacocinetiche significative, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione del cibo, sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita.

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

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 di cetirizina 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.

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 alcuni casi, è stata segnalata stimolazione paradossa del SNC.

Benché la cetirizina sia un'antagonista selettivo dei recettori H₁ periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati casi isolati di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione 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 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 10 mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> Affaticamento	1,63%	0,95%
<i>Patologie del sistema nervoso</i> Capogiri Cefalea	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
<i>Patologie gastrointestinali</i> Dolore addominale	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 raccomandata, nei volontari sani giovani.

Popolazione pediatrica

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

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n=1294)
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Diarrea	1,0%	0,6%
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Sonnolenza	1,8%	1,4%
<i>Patologie del sistema respiratorio, 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: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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: idea suicida, incubo

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: parestesia

Raro: convulsioni

Molto raro: disgeusia, discinesia, distonia, sincope, tremore

Non nota: amnesia, compromissione della memoria

Patologie dell'occhio:

Molto raro: disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, oculorotazione

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigine

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

Raro: funzionalità epatica alterata (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ -GT e della bilirubina)

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

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. La lavanda gastrica può essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione del medicinale. Cetirizina non viene efficacemente rimossa per emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: antistaminici per uso sistemico, derivati piperazinici.

Codice ATC: R06AE07.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Studi nei volontari sani mostrano che la cetirizina, 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.

Anziani: in 16 soggetti anziani a seguito di assunzione di una dose singola orale di 10 mg, l'emivita è aumentata di circa il 50% e la clearance è diminuita del 40% rispetto ai soggetti normali. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani è sembrata essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica: l'emivita della cetirizina è risultata di circa 6 ore nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, di 5 ore nei bambini tra 2 e 6 anni e ridotta a 3,1 ore nei neonati e nei bambini tra i 6 e i 24 mesi.

Pazienti con compromissione renale: la farmacocinetica del farmaco nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella 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 sani. La cetirizina è eliminata in bassa quantità dalla emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con una compromissione 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 solo nei pazienti con compromissione epatica se associata a compromissione 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

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

Prodotto finito:18 mesi.

Dopo la prima apertura:15 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della contenitore

Flacone di vetro ambrato da 20 ml con contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NEOPHARMED GENTILI S.p.A., Via San Giuseppe Cottolengo, 15 -
20143 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CERCHIO 10 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone da 20 ml: AIC n. 037736028.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Settembre 2007

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO