

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CETIRIDIE - 10 mg Capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1. Ogni capsula contiene una quantità massima di 19,3 mg di sorbitolo.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

Ogni capsula ha un involucro chiaro, incolore o lievemente giallognolo, contenente una sostanza gelatinosa chiara, incolore. Su ogni capsula di gelatina molle è stampato in nero il logo "C10".

4. CARATTERISTICHE CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CETIRIDIE è indicato per bambini a partire dai 12 anni di età, adolescenti ed adulti:

- per il trattamento dei sintomi nasali ed oculari della rinite allergica stagionale e perenne.
- per il trattamento sintomatico dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età: 10 mg una volta al giorno (1 capsula).

Le capsule devono essere ingoiate con un po' di liquido.

Anziani: i dati raccolti non hanno evidenziato la necessità di una riduzione della dose nei soggetti anziani a condizione che la loro funzione renale sia normale.

Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave: gli intervalli tra una dose e l'altra devono essere stabiliti tenendo conto della funzione renale del paziente. Fare riferimento alla seguente tabella e adattare la dose come indicato. Prima di utilizzare la presente tabella posologica, è necessaria una stima della clearance della creatinina (Cl_{cr}) del paziente in ml/min. La Cl_{cr} (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

$$Cl_{cr} = \frac{140 - \text{età (anni)}}{72} \times \frac{\text{peso corporeo (kg)}}{72} \times 0,85 \text{ (per le donne)}$$

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa.

Gruppo	Clearance 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*
Patologia renale all'ultimo stadio - Pazienti dializzati	< 10	Controindicato

* Il prodotto non può essere dimezzato per somministrare il farmaco nella posologia adattata per pazienti con insufficienza renale.

Nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale e il peso corporeo del paziente.

Pazienti con insufficienza epatica: i pazienti affetti solo da insufficienza epatica non necessitano di alcun adattamento della posologia.

Pazienti con insufficienza epatica e renale: si raccomanda un adattamento della posologia (si veda sopra Pazienti con insufficienza renale).

4.3 Controindicazioni

Pregressi episodi di ipersensibilità alla sostanza attiva, soya, arachidi o a qualunque degli eccipienti elencati nella sezione 6.1 o all'idrossizina o a qualunque derivato della piperazina.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min (in quanto il prodotto non può essere dimezzato per somministrare la dose adattata richiesta).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

Alle dosi terapeutiche non sono state dimostrate interazioni con l'alcol significative sotto l'aspetto clinico (per un livello di alcol nel sangue di 0,5 g/L). Nonostante ciò, si raccomanda la massima attenzione in caso di assunzione concomitante di alcol.

Deve essere prestata attenzione in pazienti con predisposizione a fattori di ritenzione urinaria (ad esempio, lesioni al midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché la cetirizina può incrementare il rischio di ritenzione urinaria.

Particolare attenzione è richiesta anche in caso di pazienti epilettici e di pazienti a rischio di convulsioni.

I test allergici cutanei possono essere inibiti da antistaminici ed è quindi

necessario un periodo di sospensione (di 3 giorni) prima di sottoporsi a tali test.

Il prodotto contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo prodotto medicinale.

Popolazione pediatrica

L'uso della formulazione in capsule non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni, in quanto la formulazione non consente di adattare la posologia a questi pazienti.

4.5 Interazione con altri prodotti 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è scarsità di dati disponibili riguardo all'uso di cetirizina in donne in gravidanza. Da studi effettuati sugli animali non sono emersi effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco richiede particolare cautela in caso di donne durante la gravidanza.

Allattamento

La cetirizina è escreta nel latte materno umano raggiungendo concentrazioni dal 25% al 90% di quelle misurate nel plasma; tali risultati dipendono dal tempo in cui vengono effettuati i campionamenti dopo la somministrazione. Pertanto la prescrizione di cetirizina in donne in allattamento deve essere effettuata con cautela.

4.7 Effetti sull'abilità di guidare e sull'uso di macchine

Valutazioni obiettive sulla capacità di guidare, sulla latenza del sonno e sulle prestazioni nelle catene di montaggio non hanno dimostrato alcun effetto clinicamente rilevante al dosaggio raccomandato di 10 mg.

I pazienti che hanno intenzione di guidare, esercitare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari non devono superare il dosaggio raccomandato e devono tenere presente la risposta individuale al medicinale. Nei pazienti sensibili l'uso concomitante di alcol o altri farmaci depressori del SNC può causare una riduzione addizionale dello stato di allerta e compromettere la performance dei pazienti.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici hanno dimostrato che la cetirizina al dosaggio raccomandato ha effetti avversi 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 H₁ periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati casi isolati di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione dell'occhio e secchezza della bocca.

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica alterata con innalzamento degli enzimi epatici accompagnato da bilirubina elevata, la maggior parte dei quali risolti a seguito di interruzione dell'assunzione del farmaco.

Sperimentazioni cliniche

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco o di studi di farmacologia clinica, nei 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 3.200 soggetti.

In base a questi dati, nell'ambito di sperimentazioni controllate verso placebo sono stati segnalati i seguenti eventi avversi con una incidenza pari o superiore all'1% con cetirizina 10 mg:

Eventi avversi (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Organismo nel suo insieme - patologie generali Affaticamento	1,63%	0,95%
Patologie del sistema nervoso centrale e periferico Capogiri Cefalea	1,1% 7,42%	0,98% 8,07%
Patologie del sistema gastrointestinale Dolore addominale Bocca secca Nausea	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
Disturbi psichiatrici Sonnolenza	9,63%	5%
Patologie del sistema respiratorio Faringite	1,29%	1,34%

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza con la cetirizina fosse più comune che con il placebo, nella maggioranza dei casi tale evento è risultato di entità da lieve a moderata. 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.

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 o studi di farmacologia clinica, sono:

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n =1294)
Patologie del sistema gastrointestinale Diarrea	1%	0,6%
Disturbi psichiatrici Sonnolenza	1,8%	1,4%
Patologie del sistema respiratorio Rinite	1,4%	1,1%
Organismo nel suo insieme - patologie generali Affaticamento	1%	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 rispettando il MedDRA System Organ Class e le frequenze stimate sono basate sull'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite : Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stimata 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: ideazione suicida

Disturbi del sistema nervoso:

Non comune: parestesia

Raro: convulsioni,
Molto raro: disgeusia, distonia, discinesia, sincope, tremore
Non conosciuto: amnesia, disturbi della memoria.

Patologie dell'occhio:

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigini

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

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

Patologie del tessuto cutaneo e sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione cutanea 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 ponderale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi osservati a seguito di un sovradosaggio di cetirizina sono principalmente associati ad effetti a carico del sistema nervoso centrale o ad effetti che potrebbero suggerire un'attività anticolinergica.

A seguito di assunzione di una dose pari ad almeno 5 volte la dose giornaliera raccomandata sono stati segnalati i seguenti eventi avversi: confusione, diarrea, capogiri, affaticamento, cefalea, malessere, midriasi, prurito, irrequietezza, sedazione, sonnolenza, stupore, tachicardia, tremore e ritenzione urinaria.

Trattamento

Non è noto uno specifico antidoto alla cetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. A seguito di recente ingestione, si consiglia la lavanda gastrica. La cetirizina non viene efficacemente rimossa per dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati piperazini, codice ATC: R06A E07

La 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.

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.

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

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

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

In uno studio controllato verso placebo, cetirizina, somministrata all'elevato dosaggio giornaliero di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT. È stato dimostrato che cetirizina, al dosaggio raccomandato, migliora la qualità della vita in pazienti con rinite allergica stagionale e perenne.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione plasmatica allo steady-state è approssimativamente 300 ng/ml ed è raggiunta entro $1 \pm 0,5$ ore. Non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni. I parametri farmacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C_{Max}) e l'area sotto la curva (AUC), sono unimodali nei volontari sani.

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo, sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita. Il grado di biodisponibilità della cetirizina è simile quando viene assunta come soluzione, capsule o compresse.

Il volume apparente di distribuzione è di 0,5 l/kg. Il legame di cetirizina alle proteine plasmatiche è di $93 \pm 0,3\%$. La cetirizina non modifica il legame del warfarin alle proteine plasmatiche.

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

La cetirizina presenta una cinetica lineare tra 5 mg e 60 mg.

Popolazioni speciali

Anziani

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

Bambini, neonati e bambini piccoli

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

Pazienti con insufficienza renale

La farmacocinetica del farmaco nei pazienti con insufficienza 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 (vedere sezione 4.2).

Pazienti con insufficienza 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.

5.3 Dati preclinici sulla 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. CARATTERISTICHE FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della capsula

Macrogol 600
Potassio idrossido 43% w/w
Povidone K30
Acqua purificata

Rivestimento della capsula

Gelatina
Sorbitolo (E420)
Glicerolo
Acqua purificata
Lecitina
Trigliceridi a catena media
Inchiostro nero

Componenti dell'inchiostro nero per stampa.

Glicole propilenico
Ossido di ferro nero (E172)
Polivinil acetato ftalato
Macrogol 400
Idrossido di ammonio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Validità

36 mesi

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in PVC/PVDC con 7 capsule rivestite con foglio di alluminio inseriti in scatole di cartone.

6.6 Istruzioni speciali per lo smaltimento

Nessun requisito speciale

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Johnson & Johnson S.p.A.
Via Ardeatina Km 23,500
00040 Santa Palomba
Pomezia-Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cetiridie 10 mg, capsule molli - AIC n. 042489017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO