

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Tezastin** 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato

Eccipienti con effetti noti: una compressa rivestita con film contiene 52,30 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compressa rivestita con film, bianca, oblunga con linea di incisione.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse rivestite con film 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), 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 tale tabella posologica, è necessario avere una stima della clearance della creatinina (CLcr) del paziente espressa in ml/min. La CLcr (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

$$[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}$$

$$CLcr = \frac{\text{risultato della formula}}{72} \quad (\times 0,85 \text{ per le donne})$$

$$72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}$$

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance creatinina (ml/min)	della	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.

#### *Compromissione epatica e renale*

Si raccomanda un adattamento della dose (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 della dose necessari.

Bambini tra 6 e 12 anni di età: 5 mg due volte al giorno (mezza compressa due volte al giorno).

Adolescenti al di sopra dei 12 anni di età: 10 mg una volta al giorno (1 compressa).

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.

#### *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 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.

#### Popolazione pediatrica

L'uso della formulazione in compresse rivestite con film non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, poiché questa formulazione non consente un appropriato adattamento della dose. Si raccomanda di usare una formulazione pediatrica di cetirizina.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

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

#### **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 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 escreta 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.

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

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento dei livelli degli enzimi epatici accompagnato da bilirubina elevata, la maggior parte dei quali risolti a seguito di interruzione del trattamento 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:

<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>		
<i>Affaticamento</i>	1,63 %	0,95 %
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
<i>Capogiri</i>	1,10 %	0,98 %
<i>Cefalea</i>	7,42 %	8,07 %
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
<i>Dolore addominale</i>	0,98 %	1,08 %
<i>Bocca secca</i>	2,09 %	0,82 %
<i>Nausea</i>	1,07 %	1,14 %
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
<i>Sonnolenza</i>	9,63 %	5,00 %
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
<i>Faringite</i>	1,29 %	1,34 %

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

<b>Classificazion e per sistemi e organi</b>	<b>Molto comu ne (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comu ne (<math>\geq 1/100</math> e <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Non comun e (<math>\geq 1/1.000</math> e <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> e <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto Raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoie tico</b>					Trombocitopenia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Ipersensibilità	Shock anafilattico	
<b>Disturbi del</b>						Aumento

<b>metabolismo e della nutrizione</b>						dell'appetito
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Agitazione	Aggressività, confusione, depressione, allucinazioni, insonnia	Tic	Idea suicida, incubo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			Parestesia	Convulsioni	Disgeusia, sincope, tremore, distonia, discinesia	Amnesia, compromissione della memoria
<b>Patologie dell'occhio</b>					Disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, oculorotazione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>						Vertigine
<b>Patologie cardiache</b>				Tachicardia		
<b>Patologie gastrointestinali</b>			Diarrea			
<b>Patologie epatobiliari</b>				Funzionalità epatica alterata (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della $\gamma$ -GT e della bilirubina)		Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Prurito, eruzione cutanea	Orticaria	Edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci	Pustolosi esantematica acuta generalizzata
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>						Artralgia

<b>Patologie renali e urinarie</b>					Disuria, enuresi	Ritenzione urinaria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Astenia, malessere	Edema		
<b>Esami diagnostici</b>				Aumento di peso		

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati prurito (pizzicore intenso) e/o orticaria, dopo interruzione del trattamento con 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, 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.

I parametri farmacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C<sub>max</sub>) 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 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 nei 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 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% della 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 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 più giovani. 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.

#### *Rivestimento:*

Opadry II bianco (costituito da ipromellosa, titanio diossido (E171)  
Polidestrosio (E1200)  
Talco  
Maltodestrina  
Trigliceridi a catena media

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Comprese rivestite con film 10 mg: Blister in PVC/alluminio - astuccio contenente 20 compresse divisibili

Comprese rivestite con film 10 mg: Blister in PVC/alluminio - astuccio contenente 7 compresse divisibili

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

Nessuna istruzione particolare.

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**

Epifarma S.r.l. - Via San Rocco, 6 - 85033 Episcopia (PZ)

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

Tezastin "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse divisibili

AIC: 037637016

Tezastin "10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse divisibili

AIC: 037637030

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

**Data della prima autorizzazione:** 26/05/2008

**Data del rinnovo più recente:** 05/06/2013

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tezastin 10 mg/ml gocce orali, soluzione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

20 gocce di soluzione (corrispondenti a 1 ml) contengono:

Principio attivo: 10 mg di cetirizina dicloridrato, ogni goccia di soluzione contiene 0,5 mg di cetirizina dicloridrato.

Eccipienti con effetti noti: metilparaidrossibenzoato, propilparaidrossibenzoato, propilene glicole e sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione chiara, incolore o giallastra.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cetirizina dicloridrato 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 una volta al giorno (20 gocce).

##### 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), 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 tale tabella posologica, è necessario avere una stima della clearance della creatinina (CLcr) del paziente espressa in ml/min. La CLcr (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

*[140- età (anni)] x peso (kg)*

$CLcr = \frac{\text{risultato della formula}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (x 0,85 \text{ per le donne})$

*72 x creatinina sierica (mg/dl)*

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
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.

#### *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, 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, 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 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.

#### Popolazione pediatrica

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

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

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

Tezastin gocce orali, soluzione contiene 350 mg di **propilene glicole** per dose da 10 mg (20 gocce).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose, 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 nè interazioni farmacodinamiche nè interazioni farmacocinetiche significative, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

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

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina con alcol o altre sostanze ad azione deprimente sul SNC, può causare un'ulteriore diminuzione dello stato d'allerta ed alterazione della prestazione, sebbene cetirizina non potenzi l'effetto dell'alcol (0,5 g/L di livelli ematici).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

I dati prospettici raccolti per la cetirizina sugli esiti di gravidanza non suggeriscono una potenziale tossicità per la madre o per il feto/embrione al di sopra dei valori di base. Studi sugli animali non mostrano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. La prescrizione a donne in gravidanza deve essere effettuata con cautela.

##### *Allattamento*

Cetirizina è escreta 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.

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

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento dei livelli degli enzimi epatici accompagnato da bilirubina elevata, la maggior parte dei quali risolti a seguito di interruzione del trattamento 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 esposti alla cetirizina più di 3200 soggetti.

In base a questi dati, nell'ambito di sperimentazioni controllate verso placebo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all'1,0% con cetirizina 10 mg:

<b>Reazioni avverse (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizina 10 mg (n= 3260)</b>	<b>Placebo (n = 3061)</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> <i>Affaticamento</i>	1,63 %	0,95 %
<b>Patologie del sistema nervoso</b> <i>Capogiri</i> <i>Cefalea</i>	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Dolore addominale</i> <i>Bocca secca</i> <i>Nausea</i>	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<b>Disturbi psichiatrici</b> <i>Sonnolenza</i>	9,63 %	5,00 %
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> <i>Faringite</i>	1,29 %	1,34 %

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	<b>Molto Raro</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					Trombocitopenia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Ipersensibilità	Shock anafilattico	
<b>Disturbi del</b>						Aumento

<b>metabolismo e della nutrizione</b>						dell'appetito
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Agitazione	Aggressività, confusione, depressione, allucinazioni, insonnia	Tic	Idea suicida, incubo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			Parestesia	Convulsioni	Disgeusia, sincope, tremore, distonia, discinesia	Amnesia, compromissione della memoria
<b>Patologie dell'occhio</b>					Disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, oculorotazione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>						Vertigine
<b>Patologie cardiache</b>				Tachicardia		
<b>Patologie gastrointestinali</b>			Diarrea			
<b>Patologie epatobiliari</b>				Funzionalità epatica alterata (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della $\gamma$ -GT e della bilirubina)		Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Prurito, eruzione e cutanea	Orticaria	Edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci	Pustolosi esantematica acuta generalizzata
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto</b>						Artralgia



<b>connettivo</b>						
<b>Patologie renali e urinarie</b>					Disuria, enuresi	Ritenzione urinaria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Astenia, malessere	Edema		
<b>Esami diagnostici</b>				Aumento di peso		

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati prurito (pizzicore intenso) e/o orticaria, dopo interruzione del trattamento con 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 piperazini, 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.

I parametri farmacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C<sub>max</sub>) 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 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 nei 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 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% della 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 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 più giovani. 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

Propilene glicole

Saccarina sodica

Metile paraidrossibenzoato

Propileparaidrossibenzoato

Sodio acetato triidrato

Acido acetico glaciale

Acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 6 mesi

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

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

Nessuna istruzione particolare.

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**

Epifarma S.r.l. - Via San Rocco, 6 - 85033 Episcopia (PZ)

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

Tezastin "10 mg/ml gocce orali, soluzione" Flacone da 20 ml

AIC: 037637028

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

**Data della prima autorizzazione:** 26/05/2008

**Data del rinnovo più recente:** 05/06/2013

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