

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zirtec 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:

ogni compressa rivestita con film contiene 66,40 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 e logo Y-Y.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse di cetirizina dicloridrato da 10 mg rivestite con film, 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 cetirizina è prevalentemente escreta per via renale (vedere paragrafo 5.2), nei casi in cui non possono essere utilizzati trattamenti alternativi, l'intervallo tra le dosi deve

essere individuato in base alla funzionalità renale. Fare riferimento alla seguente tabella e stabilire la dose come indicato.

Aggiustamenti della dose nei pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale

Gruppo	Velocità di Filtrazione Glomerulare (eGFR)(ml/min)	Dose e frequenza
Funzionalità renale normale	≥90	10 mg una volta al giorno
Lieve compromissione della funzionalità renale	60 - < 90	10 mg una volta al giorno
Moderata compromissione della funzionalità renale	30 – < 60	5 mg una volta al giorno
Grave compromissione della funzionalità renale	15- < 30 dialisi non necessaria	5 mg una volta ogni 2 giorni
Fase terminale della malattia renale	< 15 dialisi necessaria	Controindicata

Compromissione epatica

I pazienti affetti solo da compromissione epatica non necessitano di alcun adattamento della dose. Si raccomanda un adattamento della dose nei pazienti con compromissione epatica e renale (vedere *Compromissione renale*).

Popolazione pediatrica

La formulazione del medicinale in compresse non deve essere usata nei bambini al di sotto dei 6 anni di età in quanto non permette gli aggiustamenti necessari della dose.

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

Adolescenti al di sopra 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, a idrossizi na o a qualunque derivato della piperazina.

Pazienti con malattia renale in fase terminale con eGFR (Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata) inferiore a 15 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni 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 (ad esempio, lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché cetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

Si raccomanda cautela nei pazienti epilettici e nei pazienti a rischio di convulsioni.

La risposta ai test cutanei per l'allergia è inibita dagli antistaminici ed è richiesto un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di effettuarli.

I pazienti 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.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità di 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/giorno).

Il grado di assorbimento di 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 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 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 cetirizina sia un'antagonista selettivo dei recettori H_1 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 alla dose raccomandata (10 mg al giorno per cetirizina), per le quali sono disponibili dati quantitativi di sicurezza, sono stati esposti a 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)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione Affaticamento	1,63 %	0,95 %
Patologie del sistema nervoso Capogiri Cefalea	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Patologie gastrointestinali Dolore addominale Bocca secca Nausea	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Disturbi psichiatrici Sonnolenza	9,63 %	5,00 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Faringite	1,29 %	1,34 %

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza sia più comune che con 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)
Patologie gastrointestinali Diarrea	1,0 %	0,6 %
Disturbi psichiatrici Sonnolenza	1,8 %	1,4 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Rinite	1,4 %	1,1 %
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione 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, crisi oculogira

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigine

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

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

Non nota: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: artralgia, mialgia

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: disuria, enuresi

Non nota: ritenzione urinaria

Patologie generali 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 a 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. PROPRIETÀ 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_1 periferici. Gli studi di binding recettoriale *in vitro* non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dagli H_1 .

Effetti farmacodinamici

Oltre all'effetto anti- H_1 , 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 cetirizina, alle dosi 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'elevata dose giornaliera di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

E' 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 la 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 di 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 $93 \pm 0,3$ %. Cetirizina non modifica il legame del warfarin alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

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

Cetirizina presenta una cinetica lineare tra 5 mg e 60 mg.

Compromissione renale: la farmacocinetica del medicinale 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 da 10 mg di cetirizina, presentavano un aumento della emivita pari a tre volte ed una riduzione della clearance pari al 70 % della clearance rispetto ai soggetti normali. Cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un aggiustamento della dose 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 da 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 aggiustamento della dose è necessario solo nei pazienti con compromissione epatica se associata a compromissione renale.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Cellulosa microcristallina
- Lattosio monoidrato
- Silice anidra colloidale
- Magnesio stearato
- Opadry Y-1-7000 che consiste in:
 - Idrossipropilmetilcellulosa (E 464)
 - Titanio diossido (E 171)
 - Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister in PVC trasparente, incolore, inerte termosaldato con foglio di alluminio laccato. Questi blister sono contenuti in un astuccio di cartone.

Confezioni da 1, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 40, 45, 50, 60, 90, 100 o 100 (10x10) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

UCB Pharma S.p.A., Via Varesina, 162, 20156 Milano (Italia)

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

Zirtec 10 mg compresse rivestite con film - 7 compresse
Zirtec 10 mg compresse rivestite con film - 10 compresse
Zirtec 10 mg compresse rivestite con film - 20 compresse

A.I.C. 026894042
A.I.C. 026894067
A.I.C. 026894016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Zirtec 10 mg compresse rivestite con film - 7 compresse

Data della prima autorizzazione: 22 luglio 2002

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2011

Zirtec 10 mg compresse rivestite con film - 10 compresse

Data della prima autorizzazione: 30 ottobre 2003

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2011

Zirtec 10 mg compresse rivestite con film - 20 compresse

Data della prima autorizzazione: 01 aprile 1989

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zirtec 10 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di gocce orali, soluzione contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato, una goccia di soluzione contiene 0,5 mg di cetirizina dicloridrato.

Eccipienti con effetti noti:

- 1 ml di soluzione contiene 1,35 mg di metile paraidrossibenzoato (E 218)
- 1 ml di soluzione contiene 0,15 mg di propile paraidrossibenzoato (E 216).
- 1 ml di soluzione contiene 350 mg di glicole propilenico (E 1520).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Liquido limpido e incolore con sapore lievemente dolce e aroma amaro.

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 (20 gocce) una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Aggiustamenti della dose nei pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale

Gruppo	Velocità di Filtrazione Glomerulare (eGFR) (ml/min)	Dose e frequenza
Funzionalità renale normale	≥ 90	10 mg una volta al giorno
Lieve compromissione della funzionalità renale	60 - < 90	10 mg una volta al giorno
Moderata compromissione della funzionalità renale	30 - < 60	5 mg una volta al giorno
Grave compromissione della funzionalità renale	15 - < 30 dialisi non necessaria	5 mg una volta ogni 2 giorni
Fase terminale della malattia renale	< 15 dialisi necessaria	Controindicata

Compromissione epatica

I pazienti affetti solo da compromissione epatica non necessitano di alcun adattamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica e renale si raccomanda un adattamento della dose (vedere *Compromissione renale*).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 2 e 6 anni: 2,5 mg (5 gocce) due volte al giorno.

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni: 5 mg (10 gocce) due volte al giorno.

Adolescenti 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, età e il peso corporeo del paziente.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, a idrossizina o a qualunque derivato della piperazina.

Pazienti con malattia renale in fase terminale con eGFR (Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata) inferiore a 15 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 (ad esempio lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché 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.

Eccipienti

Questo medicinale contiene metile paraidrossibenzoato (E 218) e propile paraidrossibenzoato (E 216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene 350 mg di glicole propilenico (E 1520) in ogni ml.

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

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità di 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/giorno).

Il grado di assorbimento di 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 depressiva 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 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 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 cetirizina sia un'antagonista selettivo dei recettori H_1 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 di cetirizina dicloridrato.

- Elenco delle reazioni avverse

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco, nelle quali sono stati confrontati gli effetti di cetirizina verso placebo o altri antistaminici alla dose raccomandata (10 mg al giorno per cetirizina) per le quali sono disponibili dati quantitativi di sicurezza, sono stati esposti a 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)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Affaticamento	1,63 %	0,95 %
Patologie del sistema nervoso		
Capogiri	1,10 %	0,98 %
Cefalea	7,42 %	8,07 %
Patologie gastrointestinali		
Dolore addominale	0,98 %	1,08 %
Bocca secca	2,09 %	0,82 %
Nausea	1,07 %	1,14 %
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	9,63 %	5,00 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Faringite	1,29 %	1,34 %

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

Popolazione pediatrica

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

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n =1294)
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	1,0 %	0,6 %
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	1,8 %	1,4 %
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche		
Rinite	1,4 %	1,1 %
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
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, allucinazione, insonnia

Molto raro: tic

Non nota: idea suicida, incubo

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: parestesia

Raro: convulsioni

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

Non nota: amnesia, compromissione della memoria

Patologie dell'occhio:

Molto raro: disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, crisi oculogira

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigine

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

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

Non nota: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: artralgia, mialgia

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: disuria, enuresi

Non nota: ritenzione urinaria

Patologie generali 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 a 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: 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_1 periferici. Gli studi di binding recettoriale *in vitro* non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dagli H_1 .

Effetti farmacodinamici

Oltre all'effetto anti- H_1 , 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 cetirizina, alle dosi 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'elevata dose giornaliera di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

E' 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 di 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 $93 \pm 0,3$ %. Cetirizina non modifica il legame del warfarin alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Cetirizina non è soggetta ad un esteso metabolismo di primo passaggio.

Eliminazione

L'emivita terminale è risultata di circa 10 ore e non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni. Circa i due terzi della dose vengono escreti immutati nell'urina.

Linearità/Non linearità

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

Compromissione renale: la farmacocinetica del medicinale 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 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 aggiustamento della dose 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 aggiustamento della dose 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 normali. La riduzione della clearance di cetirizina in questi volontari anziani sembra essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduttiva riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Glicerolo (E 422)
- Glicole propilenico (E 1520)
- Sacarina sodica
- Metile paraidrossibenzoato (E 218)
- Propile paraidrossibenzoato (E 216)
- Sodio acetato

- Acido acetico glaciale
- Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Prodotto finito: 5 anni.

Dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato (tipo III della Farmacopea Europea) contenente volumi da 10, 15 o 20 ml dotato di contagocce in polietilene a bassa densità e chiuso con tappo a prova di bambino in polipropilene bianco.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

UCB Pharma S.p.A., Via Varesina 162, 20156 Milano (Italia)

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

Zirtec 10 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone da 10 ml	A.I.C. 026894081
Zirtec 10 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone da 20 ml	A.I.C. 026894028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Zirtec 10 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone da 10 ml
Data della prima autorizzazione: 30 ottobre 2003
Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2011

Zirtec 10 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone da 20 ml
Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 1991

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zirtec 1 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di cetirizina dicloridrato

Eccipienti con effetti noti:

- 1 ml di soluzione contiene 315 mg di sorbitolo (E 420)
- 1 ml di soluzione contiene 1,35 mg di metile paraidrossibenzoato (E 218)
- 1 ml di soluzione contiene 0,15 mg di propile paraidrossibenzoato (E 216)
- 1 ml di soluzione contiene 50 mg di glicole propilenico (E 1520).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido e incolore con sapore lievemente dolce e un aroma di banana.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cetirizina dicloridrato 1 mg/ml soluzione orale è indicata negli adulti e nei bambini 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 (10 ml di soluzione orale) (2 misurini colmi).

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Aggiustamenti della dose nei pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale

Gruppo	Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata (eGFR) (ml/min)	Dose e frequenza
Funzionalità renale normale	≥90	10 mg una volta al giorno
Lieve compromissione della funzionalità renale	60 - < 90	10 mg una volta al giorno
Moderata compromissione della funzionalità renale	30 - < 60	5 mg una volta al giorno
Grave compromissione della funzionalità renale	15 - < 30 dialisi non necessaria	5 mg una volta ogni 2 giorni
Fase terminale della malattia renale	< 15 dialisi necessaria	Controindicata

Compromissione epatica

I pazienti affetti solo da compromissione epatica non necessitano di alcun adattamento della dose. Si raccomanda un adattamento della dose nei pazienti con compromissione epatica e renale (vedere *Compromissione renale*).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 2 e 6 anni: 2,5 mg due volte al giorno (2,5 ml di soluzione orale due volte al giorno (mezzo misurino due volte al giorno)).

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni: 5 mg due volte al giorno (5 ml di soluzione orale due volte al giorno (un misurino colmo due volte al giorno)).

Adolescenti di età al di sopra dei 12 anni: 10 mg una volta al giorno (10 ml di soluzione orale) (2 misurini colmi).

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

La soluzione può essere assunta come tale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, a idrossizina o a qualunque derivato della piperazina.

Pazienti con malattia renale in fase terminale con eGFR (Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata) inferiore a 15 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 (ad esempio lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché la cetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

Si raccomanda cautela nei pazienti epilettici e nei pazienti a rischio di convulsioni.

La risposta ai test cutanei per l'allergia è inibita dagli antistaminici ed è richiesto un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di effettuarli.

Possono verificarsi prurito e/o orticaria quando si interrompe il trattamento con cetirizina, anche se tali sintomi non erano presenti prima dell'inizio del trattamento. In alcuni casi, i sintomi possono essere intensi e può essere necessario ricominciare il trattamento. I sintomi dovrebbero risolversi quando si ricomincia il trattamento.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 1575 mg di sorbitolo (E 420) per 5 ml equivalente a 315 mg/ml. I pazienti affetti da problemi ereditari di intolleranza al fruttosio (HFI) non devono assumere/non deve essere somministrato questo medicinale. Il sorbitolo può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

Questo medicinale contiene metile paraidrossibenzoato (E 218) e propile paraidrossibenzoato (E 216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene 250 mg di glicole propilenico (E 1520) per 5 ml, equivalente a 50 mg/ml.

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

Popolazione pediatrica

A causa della quantità di alcuni eccipienti nella formulazione, l'uso del medicinale non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità di 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/giorno).

Il grado di assorbimento di 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 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 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 cetirizina sia un'antagonista selettivo dei recettori H_1 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 alla dose raccomandata (10 mg al giorno per 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)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Affaticamento	1,63 %	0,95 %
Patologie del sistema nervoso		
Capogiri	1,10 %	0,98 %
Cefalea	7,42 %	8,07 %
Patologie gastrointestinali		
Dolore addominale	0,98 %	1,08 %
Bocca secca	2,09 %	0,82 %
Nausea	1,07 %	1,14 %
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	9,63 %	5,00 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Faringite	1,29 %	1,34 %

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

Popolazione pediatrica

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

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

<i>Affaticamento</i>	<i>1,0 %</i>	<i>0,3 %</i>
----------------------	--------------	--------------

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, crisi oculogira

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigine

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

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

Non nota: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: artralgia, mialgia

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: disuria, enuresi

Non nota: ritenzione urinaria

Patologie generali 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 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 a 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. PROPRIETÀ 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_1 periferici. Gli studi di binding recettoriale *in vitro* non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dagli H_1 .

Effetti farmacodinamici

Oltre all'effetto anti- H_1 , 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 cetirizina, alle dosi 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 stata 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'elevata dose giornaliera di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

E' 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 la 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 di 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 $93 \pm 0,3$ %. Cetirizina non modifica il legame del warfarin alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Cetirizina non è soggetta ad un esteso metabolismo di primo passaggio.

Eliminazione

L'emivita terminale è risultata di circa 10 ore e non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni. Circa i due terzi della dose vengono escreti immutati nell'urina.

Linearità/Non linearità

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

Compromissione renale: la farmacocinetica del medicinale 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 della emivita pari a tre volte ed una riduzione della clearance pari al 70% della clearance dei soggetti normali. Cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un aggiustamento della dose è necessario nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedi paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: i pazienti con epatopatie croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) che hanno ricevuto una dose singola da 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 aggiustamento della dose 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 da 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 di cetirizina in questi volontari anziani sembra essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Soluzione di sorbitolo al 70 % (non cristallizzabile) (E420)
- Glicerolo (E 422)
- Glicole propilenico (E 1520)
- Saccarina sodica
- Metile paraidrossibenzoato (E218)
- Propile paraidrossibenzoato (E216)

- Aroma di banana 54.330/A (Firmenich)
- Sodio acetato
- Acido acetico glaciale
- Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Prodotto finito: 5 anni.

Dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato (tipo III della Farmacopea Europea) contenente volumi da 60, 75, 100, 150 o 200 ml chiuso con tappo a prova di bambino in polipropilene bianco.

Accluso al flacone vi è un cucchiaino dosatore da 5 ml con una linea a 2,5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

UCB Pharma S.p.A., Via Varesina 162, 20156 Milano (Italia)

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

Zirtec 1 mg/ml soluzione orale - Flacone da 75 ml

A.I.C. 026894093

Zirtec 1 mg/ml soluzione orale - Flacone da 150 ml

A.I.C. 026894030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Zirtec 1 mg/ml soluzione orale - Flacone da 75 ml

Data della prima autorizzazione: 30 ottobre 2003

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2011

Zirtec 1 mg/ml soluzione orale - Flacone da 150 ml
Data della prima autorizzazione: 10 novembre 1995
Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco