

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cetirizina Zentiva 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato.

Eccipienti con effetti noti: una compressa rivestita con film contiene 73,4 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite bianche o biancastre oblunghe con linea di rottura su un lato.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cetirizina Zentiva è indicata negli adulti e nei pazienti pediatrici a partire da 6 anni di età

- per alleviare i sintomi nasali e oculari della rinite allergica stagionale e perenne.

- per alleviare i sintomi dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

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.

Danno renale

Non sono disponibili dati che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con danno 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:

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

Adattamento del dosaggio per adulti con funzionalità renale compromessa

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

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti soltanto da compromissione epatica.

Si raccomanda un adattamento della dose nei pazienti con compromissione epatica e danno renale (si veda sopra "Danno renale").

Popolazione pediatrica

La formulazione in compresse non deve essere utilizzata nei bambini al di sotto dei 6 anni di età poiché non permette i necessari aggiustamenti 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 danno 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 danno renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alle dosi terapeutiche, non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative con alcool (per livelli ematici di alcool di 0,5 g/l). Tuttavia, si raccomanda cautela in caso di assunzione concomitante di alcool.

Si raccomanda cautela nei pazienti con fattori di predisposizione alla ritenzione urinaria (ad esempio lesioni 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 allergici cutanei sono inibiti dai farmaci antistaminici, si raccomanda quindi un periodo di wash –out (di 3 giorni) prima di effettuare i test.

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 disponibile in commercio.

Cetirizina Zentiva contiene lattosio monoidrato. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o 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 alcool o altre sostanze ad azione deprimente sul SNC può causare un'ulteriore diminuzione dello stato di allerta e compromissione della prestazione, sebbene cetirizina non potenzi l'effetto dell'alcool (0,5 g/L dei 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

La cetirizina passa nel latte materno. Non si possono escludere effetti collaterali nel neonato allattato al seno. La cetirizina è escreta nel latte umano alle concentrazioni che rappresentano dal 25 al 90% di quelle misurate nel plasma, a seconda del tempo di campionamento dopo la somministrazione. Quindi si deve prestare attenzione quando la cetirizina viene prescritta a donne che allattano.

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 hanno provato sonnolenza devono astenersi dalla guida, dall'intraprendere attività potenzialmente pericolose o utilizzare macchinari. Questi pazienti non devono superare la dose raccomandata e tenere conto della risposta individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Overview

Studi clinici hanno mostrato che la cetirizina al dosaggio raccomandato ha effetti indesiderati minori a livello del SNC, che includono sonnolenza, affaticamento, capogiri e cefalea. In qualche caso, è stata riportata stimolazione paradossa del SNC.

Benché la cetirizina sia un antagonista selettivo dei recettori H1 periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati rari casi di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione dell'occhio e secchezza del cavo orale.

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

Elenco degli effetti indesiderati

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco, nei quali sono stati confrontati cetirizina verso placebo o altri antistaminici al dosaggio raccomandato (10 mg al giorno per la cetirizina), per le quali sono disponibili dati quantitativi di sicurezza, sono stati trattati con cetirizina più di 3.200 soggetti.

In base a questi dati, nell'ambito di sperimentazioni controllate verso placebo sono stati segnalati i

seguenti eventi avversi con una incidenza pari o superiore all'1,0% con cetirizina 10 mg:

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n= 3.260)	Placebo (n = 3.061)
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	9,63 %	5,00 %
Patologie del sistema nervoso		
Capogiri	1,10 %	0,98 %
Cefalea	7,42 %	8,07 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Faringite	1,29 %	1,34 %
Patologie gastrointestinali		
Dolore addominale	0,98 %	1,08 %
Secchezza della bocca	2,09 %	0,82 %

Nausea	1,07 %	1,14 %
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Affaticamento	1,63 %	0,95 %

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

Popolazione pediatrica

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

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina (n=1.656)	Placebo (n =1.294)
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	1,8 %	1,4 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Riniti	1,4 %	1,1 %
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	1,0 %	0,6 %
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Affaticamento	1,0 %	0,3 %

Esperienza post-marketing

Agli eventi avversi riscontrati nel corso degli studi clinici, elencati nel paragrafo precedente, vanno aggiunti i casi isolati delle seguenti reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing.

Gli effetti indesiderati sono descritti in accordo alla *Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA* e la frequenza è definita sulla base dell'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite nel seguente modo: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto rara	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
	Rari	aggressività, confusione, depressione, allucinazioni, insonnia
	Molto raro	tic
	Non nota	ideazione suicidaria, incubo
Patologie del sistema nervoso	Non comune	parestesia
	Rari	convulsioni
	Molto rari	disgeusia, sincope, tremore, distonia, discinesia
	Non nota	amnesia, compromissione della memoria
Patologie dell'occhio	Molto rari	disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, oculorotazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	vertigini
Patologie cardiache	Raro	tachicardia
Patologie gastrointestinali	Non comune	diarrea
Patologie epatobiliari	Raro	funzionalità epatica alterata (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ -GT e della bilirubina)
	Non nota	epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	prurito, eruzione cutanea
	Raro	orticaria
	Molto rari	edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci
	Non nota	pustolosi

		esantematica acuta generalizzata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	artralgia
Patologie renali e urinarie	Molto rari	disuria, enuresi
	Non nota	ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comuni	astenia, malessere
	Raro	edema
Esami diagnostici	Raro	aumento di peso

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Trattamento

Non è noto uno specifico antidoto alla cetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica può essere considerata subito dopo l'ingestione del farmaco.

Cetirizina non viene efficacemente rimossa per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antistaminici per uso sistemico, derivati piperazini, codice ATC: R06A E07.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia clinica e sicurezza

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.

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 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 immutati nell'urina.

Linearità/non-linearità

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

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

La farmacocinetica del farmaco nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella dei volontari sani. I pazienti con insufficienza renale moderata presentavano una emivita 3 volte più elevata ed una riduzione del 70 % nella clearance rispetto ai volontari sani.

I pazienti in emodialisi (clearance della creatinina inferiore a 7 ml/min), a cui era stata somministrata una dose orale singola di 10 mg di cetirizina, presentavano un aumento della emivita pari a tre volte ed una riduzione della clearance pari al 70 % della clearance dei soggetti normali. La cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

I pazienti con epatopatie croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) che hanno ricevuto una dose singola di 10 o 20 mg di cetirizina hanno presentato un aumento pari al 50 % della emivita assieme ad una riduzione pari al 40 % della clearance rispetto ai soggetti sani.

Un adeguamento della dose è necessario nei pazienti con insufficienza epatica solo se associata ad insufficienza 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 a soggetti normali più giovani. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani sembra essere correlata alla riduzione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

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

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

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato,

amido di mais,

povidone 30,

magnesio stearato.

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 2910/5 (E464),
macrogol 6000,
talco,
titanio diossido (E171),
simeticone emulsione SE 4.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo farmaco non richiede alcuna speciale condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione: Blister in PVC, PVDC/Al, astuccio di cartone.

Confezione da 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100 compresse rivestite con film.

E' 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

Zentiva Italia S.r.l. – Viale Bodio 37/b – 20158 Milano

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

7 compresse rivestite con film	AIC n. 037300011
10 compresse rivestite con film	AIC n. 037300023
15 compresse rivestite con film	AIC n. 037300035
20 compresse rivestite con film	AIC n. 037300047
30 compresse rivestite con film	AIC n. 037300050
50 compresse rivestite con film	AIC n. 037300062
100 compresse rivestite con film	AIC n. 037300074

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Maggio 2007 / Rinnovo: Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO