

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cetirizina Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg cetirizina dicloridrato.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 74.3 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film in forma di capsula, bianca, con linea di frattura, con impresso "CZ" e "10" su di un lato e "G" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cetirizina è indicata in adulti e bambini a partire da 6 anni di età:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Adulti e ragazzi di età superiore ai 12 anni: 10 mg una volta al giorno (una compressa).

Anziani: i dati non suggeriscono la necessità di ridurre la dose, nelle persone anziane con funzionalità renale normale.

Popolazione pediatrica

L'utilizzo della formulazione in compresse rivestite con film non è raccomandata nei bambini di età inferiore ai 6 anni, perché tale formulazione non permette un adeguato adattamento della dose.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave:

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:

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

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

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

Nei pazienti pediatrici con compromissione della funzionalità renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale, età e il peso corporeo del paziente.

Compromissione della funzionalità epatica: non è necessario alcun adattamento della dose nei pazienti affetti solo da compromissione della funzionalità epatica.

Compromissione della funzionalità epatica e renale: si raccomanda un adattamento della posologia (si veda sopra "Pazienti con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave").

Metodo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con un bicchiere di liquido.

4.3 Controindicazioni

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

Pazienti con grave compromissione della funzionalità 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 di predisposizione alla ritenzione urinaria (come lesioni alla spina dorsale, 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.

Test cutanei allergici sono inibiti dagli antistaminici pertanto è richiesto un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di effettuarli.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere compresse di cetirizina rivestite con film.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Per il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità della cetirizina, non sono previste interazioni con questo antistaminico. Negli studi di interazione farmaco-farmaco, in effetti, non sono state riportate né interazioni farmacodinamiche né interazioni farmacocinetiche significative, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per la cetirizina sono disponibili pochissimi dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. 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 a concentrazioni che rappresentano 0,25- 0,90 rispetto a quelle misurate nel plasma, a seconda del tempo di campionamento dopo la somministrazione. Pertanto, deve essere usata cautela nel prescrivere Cetirizina Mylan Generics a donne che allattano.

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.

I pazienti che intendono porsi alla guida di veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose o utilizzare macchinari non devono superare la dose raccomandata e tenere conto della risposta individuale al farmaco.

In questi 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.

4.8 Effetti indesiderati

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 osservata stimolazione paradossa del SNC.

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

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

a) Sperimentazioni cliniche

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco o di studi di farmacologia clinica, nei 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 trattati con cetirizina più di 3200 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:

Eventi avversi (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Organismo nel suo insieme – patologie generali Affaticamento	1,63 %	0,95 %
Patologie del sistema nervoso centrale e periferico Capogiri Cefalea	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Patologie del sistema gastrointestinale Dolore addominale	0,98 %	1,08 %
Bocca secca Nausea	2,09 % 1,07 %	0,82 % 1,14 %
Disturbi psichiatrici Sonnolenza	9,63 %	5,00 %
Patologie del sistema respiratorio Faringite	1,29 %	1,34 %

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza con la cetirizina fosse più comune che con il placebo, 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.

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

Reazioni avverse (WHO-ART)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n =1294)
Patologie del sistema gastro-intestinale Diarrea	1,0 %	0,6 %
Disturbi psichiatrici Sonnolenza	1,8 %	1,4 %
Patologie del sistema respiratorio Rinite	1,4 %	1,1 %
Organismo nel suo insieme – patologie generali Affaticamento	1,0 %	0,3 %

b) 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 secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e la frequenza stimata sulla base dell'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/0.000$ a $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non noto (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: pensieri suicidi

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: parestesia

Raro: convulsioni

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

Non nota: amnesia, compromissione della memoria

Patologie dell'occhio:

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

Patologie di orecchio e labirinto:

Non nota: vertigini

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: prurito, rash

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: disuria, enuresi

Non nota: ritenzione urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: astenia, malessere

Raro: edema

Esami diagnostici:

Raro: aumento di peso

Segnalazione di reazioni avverse

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

a) 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.

b) Trattamento

Non è noto uno specifico antidoto alla cetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. A seguito di recente ingestione, si consiglia la lavanda gastrica.

Cetirizina non viene efficacemente rimossa per dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: derivati piperazिनici, codice ATC: R06A E07.

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

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

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

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

In uno studio controllato verso placebo, cetirizina, somministrata all'elevato dosaggio giornaliero di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

È stato dimostrato che cetirizina, al dosaggio raccomandato, migliora la qualità della vita dei pazienti con rinite allergica stagionale e perenne.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione plasmatica allo steady-state è approssimativamente 300 ng/ml ed è raggiunta entro 1,0±0,5 ore. Non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10

giorni. I parametri farmacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC), sono unimodali nei volontari sani.

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

Il volume apparente di distribuzione è di 0,50 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.

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

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

Popolazioni speciali:

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

Compromissione della funzionalità 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 compromissione della funzionalità renale da moderata a grave (vedi paragrafo 4.2).

Compromissione della funzione epatica: i pazienti con epatopatie croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) che hanno ricevuto una dose singola di 10 o 20 mg di cetirizina hanno presentato un aumento pari al 50 % dell'emivita assieme ad una riduzione pari al 40 % della clearance rispetto ai soggetti sani. Un adeguamento della posologia è necessario nei pazienti con insufficienza epatica solo se associata ad insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Povidone K29/32

Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

Talco
Titanio diossido (E171)
Ipromellosa 5cP (E464)
Macrogol 400

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Contenitore: 2 anni.
Blister: 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

Contenitore in polipropilene con tappo antimanomissione in polietilene contenente: 30, 100, 250 compresse.

Blister di PVC ricoperti di PVdC con foglio di alluminio contenenti: 7, 10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100 (10x10x1) e 50 (50x1) unità-dose compresse.

La categoria legale di ogni formato delle confezioni sarà determinata nazionalmente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

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

10 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore PP AIC n. 037713017
10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore PP AIC n. 037713029
10 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PP AIC n. 037713031
10 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713043
10 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713056
10 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713068
10 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713070
10 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713082
10 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713094

10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713106
10 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713118
10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713120
10 mg compresse rivestite con film 100 (10x10x1) compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713132
10 mg compresse rivestite con film 50 (50x1) compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713144
10 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVDC/PVC/AL AIC n. 037713157

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 giugno 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO