

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xyzal 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di levocetirizina dicloridrato.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 63,50 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 di colore da bianco a biancastro, ovale, con un logo ad Y su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xyzal 5 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa rivestita con film).

Anziani

È raccomandato un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani con danno renale da moderato a grave (vedere "Danno renale" di seguito).

Danno renale

L'intervallo delle dosi deve essere personalizzato in base alla funzionalità renale (eGFR - Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata). Per stabilire la dose fare riferimento alla tabella che segue.

Aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Gruppo	eGFR (ml/min)	Dose e frequenza
Funzionalità renale normale	≥ 90	1 compressa una volta al giorno
Lieve compromissione della funzionalità renale	60 – < 90	1 compressa una volta al giorno
Moderata compromissione della funzionalità renale	30 – < 60	1 compressa una volta ogni 2 giorni
Grave compromissione della funzionalità renale	15 - < 30 (dialisi non necessaria)	1 compressa una volta ogni 3 giorni
Fase terminale della malattia	< 15	Controindicato

renale (ESDR)

(che richiede un
trattamento dialitico)

Nei pazienti pediatrici affetti da danno renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale e il peso corporeo del paziente. Non ci sono dati specifici per bambini affetti da danno renale.

Compromissione epatica

Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola compromissione epatica. Nel caso di pazienti con compromissione epatica e danno renale, è necessario adattare il dosaggio (vedere “Danno renale” più sopra).

Popolazione pediatrica

Bambini tra 6 e 12 anni di età:

La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa rivestita con film).

Per bambini di età compresa tra 2 e 6 anni non è possibile, con la formulazione in compresse rivestite con film, un adattamento del dosaggio. Si raccomanda pertanto l'uso di una formulazione pediatrica di levocetirizina.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte per via orale e deglutite intere con l'ausilio di un liquido. Possono essere assunte con o senza cibo. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera in una singola somministrazione.

Durata del trattamento

La rinite allergica intermittente (sintomi presenti per meno di quattro giorni alla settimana o per meno di quattro settimane all'anno) deve essere trattata in accordo con la patologia e la sua storia; il trattamento può essere interrotto una volta che i sintomi sono scomparsi e può essere ricominciato nuovamente quando ricompaiono i sintomi. In caso di rinite allergica persistente (sintomi presenti per più di quattro giorni alla settimana o per più di quattro settimane all'anno), al paziente può essere proposta la terapia continuativa durante il periodo di esposizione agli allergeni.

C'è esperienza clinica con l'uso di levocetirizina per periodi di trattamento di almeno 6 mesi. Nell'orticaria cronica e nella rinite allergica cronica c'è esperienza clinica sull'uso di cetirizina (racemo) fino ad un anno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla cetirizina, all'idrossizina, ad un qualunque altro derivato piperizinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con malattia renale in fase terminale, con Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata (eGFR) inferiore a 15 ml/min (che richiede un trattamento dialitico).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda cautela nell'assunzione concomitante di alcol (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere prestata cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla ritenzione urinaria (es.: lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché la levocetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

Deve essere prestata cautela nei pazienti con epilessia e pazienti a rischio di convulsioni poiché la levocetirizina può causare un aggravamento delle crisi.

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.

Può verificarsi prurito quando si interrompe il trattamento con levocetirizina, anche se tale sintomo non era presente prima dell'inizio del trattamento. Questo sintomo può risolversi spontaneamente. In alcuni casi, il sintomo può essere intenso e può essere necessario ricominciare il trattamento. Tale sintomo dovrebbe risolversi quando si ricomincia il trattamento.

Popolazione pediatrica

Non è raccomandato l'utilizzo della formulazione in compresse rivestite con film nei bambini con età inferiore a 6 anni, dal momento che questa formulazione non consente l'appropriato adattamento del dosaggio. Si raccomanda di utilizzare una formulazione pediatrica di levocetirizina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina hanno dimostrato l'assenza di interazioni avverse rilevanti dal punto di vista clinico (con antipirina, azitromicina, cimetidina, diazepam, eritromicina, glipizide, ketoconazolo e pseudoefedrina). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione nella clearance della cetirizina (16%), mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina.

In uno studio a dose multipla di ritonavir (600 mg due volte al giorno) e di cetirizina (10 mg al giorno), l'entità dell'esposizione a cetirizina è aumentata di circa il 40% mentre la cinetica di ritonavir è stata lievemente alterata (-11%) a seguito della somministrazione concomitante di cetirizina.

La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità.

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol o altri agenti ad azione sedativa sul SNC può causare ulteriore riduzione della vigilanza e compromissione della performance.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di levocetirizina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Tuttavia, per cetirizina, il racemo di levocetirizina, un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che non causa malformazioni o tossicità feto/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Qualora necessario, l'uso di levocetirizina può essere preso in considerazione durante la gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che cetirizina, il racemo di levocetirizina, viene escreta nell'essere umano. Pertanto l'escrezione di levocetirizina nel latte umano è probabile. Reazioni avverse associate a levocetirizina possono essere osservate nei bambini allattati al seno. Pertanto deve essere prestata cautela nel prescrivere levocetirizina a donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici per levocetirizina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Studi clinici comparativi non hanno rilevato alcuna evidenza che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina.

Perciò i pazienti che devono guidare veicoli, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari devono tenere presente la risposta individuale al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

Durante gli studi di attività terapeutica, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa al farmaco, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano da lievi a moderate.

Negli studi di attività terapeutica, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli eventi avversi è risultata dell'1,0% (9/935) con levocetirizina 5 mg e dell'1,8% (14/771) con placebo.

Gli studi clinici di attività terapeutica con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al medicinale alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse al medicinale riscontrata in questi pazienti con percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: $\geq 1/100$, $< 1/10$) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine di riferimento (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Bocca secca	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: $\geq 1/1000$, $< 1/100$) quali astenia o dolori addominali.

L'incidenza di reazioni avverse al farmaco di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più comune (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%).

Popolazione pediatrica

In due studi controllati verso placebo condotti in pazienti pediatrici di 6-11 mesi e di età compresa tra 1 anno e meno di 6 anni, 159 soggetti sono stati trattati rispettivamente con levocetirizina alla dose di 1,25 mg al giorno per 2 settimane e alla dose di 1,25 mg due volte al giorno. La seguente incidenza di reazioni avverse è stata riportata con levocetirizina o con placebo con un tasso dell'1% o superiore.

Classificazione per sistemi e organi e termine di riferimento	Placebo (n=83)	Levocetirizina (n=159)
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	0	3(1,9%)
Vomito	1(1,2%)	1(0,6%)
Stipsi	0	2(1,3%)
Patologie del sistema nervoso		
Sonnolenza	2(2,4%)	3(1,9%)
Disturbi psichiatrici		
Disturbo del sonno	0	2(1,3%)

Sono stati condotti studi in doppio cieco controllati verso placebo in bambini di 6-12 anni di età. In tali studi 243 bambini sono stati trattati con 5 mg di levocetirizina al giorno per periodi variabili da meno di una settimana a 13 settimane. La seguente incidenza di reazioni avverse è stata riportata con levocetirizina o con placebo con un tasso dell'1% o superiore.

Termine di riferimento	Placebo (n=240)	Levocetirizina 5mg (n=243)
Cefalea	5(2,1%)	2(0,8%)
Sonnolenza	1(0,4%)	7(2,9%)

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse derivanti dall'esperienza post marketing sono descritte secondo la classificazione per sistemi e organi e in accordo con la frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune

($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- Disturbi del sistema immunitario:
Non nota: ipersensibilità inclusa anafilassi
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Non nota: aumento dell'appetito
- Disturbi psichiatrici:
Non nota: aggressività, agitazione, allucinazione, depressione, insonnia, idea suicida, incubo
- Patologie del sistema nervoso:
Non nota: convulsioni, parestesia, capogiro, sincope, tremore, disgeusia
- Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Non nota: vertigine
- Patologie dell'occhio:
Non nota: disturbi visivi, visione offuscata, crisi oculogira
- Patologie cardiache:
Non nota: palpitazioni, tachicardia
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non nota: dispnea
- Patologie gastrointestinali:
Non nota: nausea, vomito, diarrea
- Patologie epatobiliari:
Non nota: epatite
- Patologie renali e urinarie:
Non nota: disuria, ritenzione urinaria
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Non nota: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci, prurito, rash, orticaria
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Non nota: mialgia, artralgia
- Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Non nota: edema
- Esami diagnostici:
Non nota: aumento ponderale, test della funzionalità epatica alterati.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

È stato segnalato prurito dopo l'interruzione del trattamento con levocetirizina.

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

Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti. Nei bambini possono inizialmente verificarsi agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza.

Trattamento del sovradosaggio

Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica può essere presa in considerazione rapidamente dopo l'ingestione del medicinale. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiistaminici per uso sistemico, derivati piperazिनici, codice ATC: R06A E09.

Meccanismo d'azione

Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H₁ periferici.

Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H₁ umani (K_i = 3,2 nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina (K_i = 6,3 nmol/l).

Levocetirizina si dissocia dai recettori H₁ con una emivita di 115 ± 38 min.

A seguito di singola somministrazione, levocetirizina dimostra una occupazione recettoriale del 90% a 4 ore e del 57% a 24 ore.

Gli studi di farmacodinamica condotti nei volontari sani hanno dimostrato che, ad un dosaggio dimezzato, levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina sia a livello cutaneo che nasale.

Effetti farmacodinamici

L'attività farmacodinamica di levocetirizina è stata studiata in studi randomizzati controllati: in uno studio in cui sono stati confrontati gli effetti di levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg e placebo su pomfi e sugli eritemi indotti da istamina, il trattamento con levocetirizina, confrontato con il placebo e la desloratadina, è risultato in una significativa riduzione della formazione dei pomfi e degli eritemi, che è stata la più alta nelle prime 12 ore ed è durata per 24 ore (p < 0,001).

L'inizio dell'azione di levocetirizina 5 mg nel controllo dei sintomi indotti dal polline è stato osservato dopo 1 ora dall'assunzione del farmaco in studi controllati con placebo nel modello della camera di stimolazione allergenica.

Studi *in vitro* (tecniche delle camere di Boyden e degli strati cellulari) hanno dimostrato che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia attraverso cellule del derma sia attraverso cellule polmonari. In uno studio sperimentale di farmacodinamica *in vivo* (tecnica della "skin chamber") in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e riduzione del reclutamento di eosinofili.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in parecchi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti adulti affetti da rinite allergica stagionale, rinite allergica perenne o rinite allergica persistente. Levocetirizina ha dimostrato di migliorare significativamente i sintomi della rinite allergica, inclusa l'ostruzione nasale in alcuni studi.

Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti adulti (comprendente 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti per 4 giorni alla settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere di casa ed al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata significativamente più potente del placebo dal punto di vista clinico e statistico nel miglioramento del punteggio totale dei sintomi della rinite allergica nel corso dell'intera durata dello studio, senza alcuna tachifilassi. Durante l'intera durata dello studio, levocetirizina ha migliorato significativamente la qualità di vita dei pazienti.

In uno studio clinico controllato con placebo che ha incluso 166 pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, 85 pazienti sono stati trattati con placebo ed 81 pazienti con levocetirizina 5 mg una volta al giorno durante 6 settimane. Il risultato del trattamento con levocetirizina è stato una diminuzione significativa dell'intensità del prurito durante la prima settimana e durante tutto il periodo totale di trattamento rispetto al placebo. Levocetirizina, in confronto al placebo, ha inoltre prodotto un significativo

miglioramento della qualità della vita correlata alla salute, valutata sulla base del Dermatology Life Quality Index.

L'analisi dell'ECG non ha evidenziato effetti degni di nota di levocetirizina sull'intervallo QT.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di levocetirizina compresse in pediatria è stata studiata in due studi clinici controllati con placebo che hanno incluso pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni ed affetti da rinite allergica stagionale e perenne, rispettivamente. In entrambi gli studi, levocetirizina ha migliorato significativamente i sintomi ed ha innalzato la qualità della vita correlata alla salute.

In bambini al di sotto dei 6 anni di età è stata stabilita la sicurezza clinica da parecchi studi terapeutici a breve e a lungo termine:

- uno studio clinico in cui 29 bambini di età compresa tra 2 e 6 anni affetti da rinite allergica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per 4 settimane
- uno studio clinico in cui 114 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni affetti da rinite allergica o orticaria cronica idiopatica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per due settimane
- uno studio clinico in cui 45 bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi affetti da rinite allergica o orticaria cronica idiopatica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg una volta al giorno per 2 settimane
- uno studio clinico a lungo termine (18 mesi) condotto in 255 soggetti atopici trattati con levocetirizina di età compresa tra i 12 ed i 24 mesi al momento dell'inclusione nello studio.

Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli studi a breve termine condotti nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di levocetirizina è lineare e indipendente dalla dose e dal tempo, con una bassa variabilità tra soggetti. Il profilo farmacocinetico è lo stesso quando dato come singolo enantiomero o come cetirizina. Durante i processi di assorbimento ed eliminazione non si manifesta inversione chirale.

Assorbimento

Levocetirizina somministrata per via orale viene assorbita in modo rapido ed esteso. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto 0,9 ore dopo la somministrazione. Dopo due giorni di trattamento si raggiungono i livelli di steady state. A seguito di somministrazione singola o ripetuta di 5 mg una volta al giorno, mediamente si raggiungono picchi di concentrazione di 270 ng/ml e 308 ng/ml rispettivamente. Il grado di assorbimento non dipende dalla dose e non viene modificato dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione del picco è ridotta e ritardata.

Distribuzione

Non sono disponibili dati di distribuzione tissutale nell'uomo o riguardanti il passaggio di levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nei ratti e nei cani, i più elevati livelli tissutali sono stati trovati nel fegato e nei reni, i più bassi a livello del SNC. Nell'uomo levocetirizina risulta legata alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione che risulta di 0,4 l/kg.

Biotrasformazione

Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si ritiene che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o alla concomitante assunzione di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O- dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie dealchilative sono mediate principalmente dal CYP3A4, mentre per l'ossidazione aromatica entrano in gioco varie e/o non identificate isoforme di CYP. Levocetirizina non modifica l'attività degli isoenzimi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni di molto superiori alla massima concentrazione che si raggiunge dopo una somministrazione orale di 5 mg.

Pertanto lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, rendono improbabile l'interazione di levocetirizina con altre sostanze, o viceversa.

Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è risultata di $7,9 \pm 1,9$ ore. L'emivita è più breve nei bambini piccoli. Il valore medio della clearance corporea totale apparente negli adulti è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva.

Popolazioni speciali

Danno renale

La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina nei pazienti con danno renale di grado moderato o grave (vedere paragrafo 4.2). Nei soggetti con anuria da insufficienza renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%.

Popolazione pediatrica

I dati derivanti da uno studio pediatrico di farmacocinetica con somministrazione orale di una dose singola di 5 mg di levocetirizina in 14 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con un peso corporeo tra i 20 ed i 40 kg mostrano in un confronto crociato tra studi che i valori della C_{max} e della AUC sono circa 2 volte maggiori rispetto a quelli riportati in soggetti adulti sani. La C_{max} media normalizzata per il peso e verificatasi in media dopo 1,2 ore, è stata pari a 450 ng/ml, la clearance totale corporea è stata del 30% maggiore e l'emivita di eliminazione è stata del 24% più breve nella popolazione pediatrica che in quella adulta. Non sono stati condotti studi dedicati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni. Un'analisi retrospettiva di farmacocinetica di popolazione è stata condotta in 323 soggetti (181 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni di età, 18 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni di età, e 124 adulti di età compresa tra i 18 ed i 55 anni di età) che hanno assunto dosi singole o multiple di levocetirizina comprese tra 1,25 mg e 30 mg. I dati generati da questa analisi hanno indicato che a seguito della somministrazione di 1,25 mg una volta al giorno a bambini di età compresa tra i 6 mesi ed i 5 anni di età sono attese concentrazioni plasmatiche simili a quelle degli adulti che assumono 5 mg una volta al giorno.

Anziani

Sono disponibili limitati dati farmacocinetici nei soggetti anziani. A seguito della somministrazione orale ripetuta di 30 mg di levocetirizina una volta al giorno per 6 giorni in 9 soggetti anziani (di età compresa tra i 65 ed i 74 anni), la clearance corporea totale è stata approssimativamente del 33% più bassa rispetto a quella negli adulti più giovani. È stato dimostrato che l'eliminazione della cetirizina racemica era dipendente dalla funzionalità renale piuttosto che dall'età. Questo risultato si applica anche alla levocetirizina, dal momento che sia la levocetirizina che la cetirizina sono entrambe prevalentemente escrete nelle urine. Pertanto nei pazienti anziani la dose di levocetirizina deve essere adattata in accordo alla funzionalità renale.

Genere

I risultati farmacocinetici per 77 pazienti (40 uomini, 37 donne) sono stati valutati per quanto riguarda l'effetto potenziale del genere. L'emivita è stata lievemente più breve nelle donne ($7,08 \pm 1,72$ ore) che negli uomini ($8,62 \pm 1,84$) ore; tuttavia la clearance corporea dopo somministrazione orale, aggiustata per il peso, nelle donne ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) sembra essere confrontabile con quella nell'uomo ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Le medesime dosi giornaliere ed intervalli di dose sono applicabili sia nell'uomo che nella donna con funzionalità renale normale.

Razza

Non è stato studiato l'effetto della razza sulla levocetirizina. Poiché la levocetirizina viene escreta principalmente per via renale e non ci sono importanti differenze tra le razze nella clearance della creatinina, non ci si attende che le caratteristiche farmacocinetiche della levocetirizina siano differenti tra le razze. Non sono state osservate differenze correlate alla razza nella cinetica della cetirizina racemica.

Compromissione epatica

La farmacocinetica della levocetirizina non è stata valutata nei soggetti con compromissione epatica. I pazienti con malattie epatiche croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) a cui sono stati somministrati 10 o 20 mg del composto racemico cetirizina, quale dose singola, hanno avuto un incremento del 50% dell'emivita ed una diminuzione del 40% della clearance rispetto ai soggetti sani.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'azione sulle reazioni cutanee indotte dall'istamina non è correlata con le concentrazioni plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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

Nucleo:

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento:

Opadry®Y-1-7000 composto da:

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio – OPA/Alluminio/PVC

Confezione da 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.p.A.

Via Varesina, 162
20156 Milano (Italia)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 035666229 – 5 mg compresse rivestite con film, 1 compressa in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666231 – 5 mg compresse rivestite con film, 2 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666015 – 5 mg compresse rivestite con film, 4 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666243 – 5 mg compresse rivestite con film, 5 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666027 – 5 mg compresse rivestite con film, 7 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666039 – 5 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666041 – 5 mg compresse rivestite con film, 2x10 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666054 – 5 mg compresse rivestite con film, 10x10 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666066 – 5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666078 – 5 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666080 – 5 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666092 – 5 mg compresse rivestite con film, 21 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666104 – 5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666116 – 5 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666128 – 5 mg compresse rivestite con film, 40 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666130 – 5 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666142 – 5 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666155 – 5 mg compresse rivestite con film, 70 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666167 – 5 mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC
AIC 035666179 – 5 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister AL - OPA/AL/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Maggio 2003
Data del rinnovo più recente: 3 Gennaio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xyzal 5 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml (che è equivalente a 20 gocce) contiene 5 mg di levocetirizina dicloridrato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml contiene 0,3375 mg di metile paraidrossibenzoato.

Ogni ml contiene 0,0375 mg di propile paraidrossibenzoato.

Ogni ml contiene 350 mg di propilene glicole.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallo-brunastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xyzal 5 mg/ml gocce orali, soluzione è indicato per il trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica negli adulti e nei bambini a partire dai 2 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età:

La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (20 gocce).

Anziani

E' raccomandato un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani con danno renale da moderato a grave (vedere "Danno renale" di seguito)

Danno renale

L'intervallo delle dosi deve essere personalizzato in base alla funzionalità renale (eGFR - Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata). Per stabilire la dose fare riferimento alla tabella che segue.

Aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Gruppo	eGFR (ml/min)	Dose e frequenza
Funzionalità renale normale	≥ 90	5 mg una volta al giorno
Lieve compromissione della funzionalità renale	60 – < 90	5 mg una volta al giorno
Moderata compromissione della funzionalità renale	30 – < 60	5 mg una volta ogni 2 giorni
Grave compromissione della funzionalità renale	15 - < 30 (dialisi non necessaria)	5 mg una volta ogni 3 giorni
Fase terminale della malattia renale (ESDR)	< 15 (che richiede un trattamento dialitico)	Controindicato

Nei pazienti pediatrici affetti da danno renale la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale e il peso corporeo del paziente. Non ci sono dati specifici per bambini affetti da danno renale.

Compromissione epatica

Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola compromissione epatica. Nel caso di pazienti con compromissione epatica e danno renale, è necessario adattare il dosaggio (vedere “Danno renale” più sopra).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni:

La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (20 gocce).

Bambini di età compresa tra 2 e 6 anni:

La dose giornaliera raccomandata è di 2,5 mg da suddividere in due somministrazioni da 1,25 mg (5 gocce due volte al giorno).

Anche se sono disponibili alcuni dati clinici nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2), questi dati non sono sufficienti a supportare la somministrazione di levocetirizina negli infanti e nei bambini al di sotto dei 2 anni (vedere anche paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le gocce devono essere versate in un cucchiaino oppure diluite in acqua ed assunte per via orale.

Se si usa la diluizione, si deve considerare, specialmente per la somministrazione nei bambini, che il volume di acqua al quale si aggiungono le gocce, deve essere proporzionato alla quantità di acqua che il paziente è in grado di ingerire. La soluzione diluita deve essere assunta immediatamente.

Quando si contano le gocce, il flacone deve essere tenuto verticalmente (capovolto).

Nel caso il flusso delle gocce si interrompa, se non ne è stata erogata la corretta quantità, riportare il flacone in posizione verticale all'insù, quindi capovolgerlo nuovamente e continuare a contare le gocce.

Le gocce possono essere assunte con o senza cibo.

Durata del trattamento

La rinite allergica intermittente (sintomi presenti per meno di quattro giorni alla settimana o per meno di 4 settimane all'anno) deve essere trattata in accordo con la patologia e la sua storia; il trattamento può essere interrotto una volta che i sintomi sono scomparsi e può essere ricominciato nuovamente quando ricompaiono i sintomi. In caso di rinite allergica persistente (sintomi presenti per più di quattro giorni alla settimana o per più di quattro settimane all'anno), al paziente può essere proposta la terapia continuativa durante il periodo di esposizione agli allergeni. C'è esperienza clinica con l'uso di levocetirizina per periodi di trattamento di almeno 6 mesi. Nell'orticaria cronica e nella rinite allergica cronica c'è esperienza clinica sull'uso di cetirizina (racemo) fino ad un anno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla cetirizina, all'idrossizina, ad un qualunque altro derivato piperazinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con malattia renale in fase terminale, con Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata (eGFR) inferiore a 15 ml/min (che richiede un trattamento dialitico).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda cautela nell'assunzione concomitante con alcol (vedere paragrafo 4.5).

Xyzal contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Deve essere prestata cautela nei pazienti con epilessia e pazienti a rischio di convulsioni poiché la levocetirizina può causare un aggravamento delle crisi.

Deve essere prestata cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla ritenzione urinaria (es. lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché levocetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

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.

Può verificarsi prurito quando si interrompe il trattamento con levocetirizina, anche se tale sintomo non era presente prima dell'inizio del trattamento. Questo sintomo può risolversi spontaneamente. In alcuni casi, il sintomo può essere intenso e può essere necessario ricominciare il trattamento. Tale sintomo dovrebbe risolversi quando si ricomincia il trattamento.

Popolazione pediatrica

Anche se sono disponibili alcuni dati clinici nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2), questi dati non sono sufficienti a supportare la somministrazione di levocetirizina negli infanti e nei bambini al di sotto dei 2 anni.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina hanno dimostrato l'assenza di interazioni avverse rilevanti dal punto di vista clinico (con antipirina, azitromicina, cimetidina, diazepam, eritromicina, glipizide, ketoconazolo e pseudoefedrina). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione nella clearance della cetirizina (16%), mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina.

In uno studio a dose multipla di ritonavir (600 mg due volte al giorno) e di cetirizina (10 mg al giorno), l'entità dell'esposizione a cetirizina è aumentata di circa il 40% mentre la cinetica di ritonavir è stata lievemente alterata (-11%) a seguito della somministrazione concomitante di cetirizina.

La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità.

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol o altri agenti ad azione sedativa sul SNC può causare ulteriore riduzione della vigilanza e compromissione della performance.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di levocetirizina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Tuttavia, per cetirizina, il racemo di levocetirizina, un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che non causa malformazioni o tossicità feto/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Qualora necessario, l'uso di Xyzal può essere preso in considerazione durante la gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che cetirizina, il racemo di levocetirizina, viene escreta nell'essere umano. Pertanto l'escrezione di levocetirizina nel latte umano è probabile. Reazioni avverse associate a levocetirizina possono essere osservate nei bambini allattati al seno. Pertanto deve essere prestata cautela nel prescrivere levocetirizina a donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici per levocetirizina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nel corso di studi clinici comparativi non sono emersi dati che dimostrino che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina. Perciò i pazienti che devono guidare veicoli, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari, devono tenere presente la risposta individuale al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

Durante gli studi di attività terapeutica, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa al farmaco, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano lievi o moderate.

Negli studi di attività terapeutica, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli eventi avversi è risultata dell'1,0% (9/935) con levocetirizina 5 mg e dell'1,8% (14/771) con placebo.

Gli studi clinici di attività terapeutica con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al medicinale alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse al farmaco riscontrata in questi pazienti con percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: $\geq 1/100$, $< 1/10$) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine di riferimento (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Bocca secca	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: $\geq 1/1000$, $< 1/100$) quali astenia e dolori addominali.

L'incidenza di reazioni avverse al farmaco di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%).

Popolazione pediatrica

In due studi controllati verso placebo condotti in pazienti pediatriche di 6-11 mesi e di età compresa tra 1 anno e meno di 6 anni, 159 soggetti sono stati trattati rispettivamente con levocetirizina alla dose di 1,25 mg al giorno per 2 settimane e alla dose di 1,25 mg due volte al giorno. La seguente incidenza di reazioni avverse è stata riportata con levocetirizina o con placebo con un tasso dell'1% o superiore.

Classificazione per sistemi e organi e termine di riferimento	Placebo (n=83)	Levocetirizina (n=159)
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	0	3(1,9%)
Vomito	1(1,2%)	1(0,6%)
Stipsi	0	2(1,3%)
Patologie del sistema nervoso		
Sonnolenza	2(2,4%)	3(1,9%)

Disturbi psichiatrici		
Disturbo del sonno	0	2(1,3%)

Sono stati condotti studi in doppio cieco controllati verso placebo in bambini di 6-12 anni di età. In tali studi 243 bambini sono stati trattati con 5 mg di levocetirizina al giorno per periodi variabili da meno di una settimana a 13 settimane. La seguente incidenza di reazioni avverse è stata riportata con levocetirizina o con placebo con un tasso dell'1% o superiore.

Termine di riferimento	Placebo (n=240)	Levocetirizina 5mg (n=243)
Cefalea	5(2,1%)	2(0,8%)
Sonnolenza	1(0,4%)	7(2,9%)

Come riportato nei paragrafi 4.2 e 4.4, si segnala che anche se i dati clinici che sono presentati in questo paragrafo sono disponibili in bambini di età compresa tra i 6 mesi ed i 12 anni, non si hanno sufficienti dati a supportare la somministrazione di levocetirizina negli infanti e nei bambini al di sotto dei 2 anni.

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse derivanti dall'esperienza post-marketing sono descritte secondo la classificazione per sistemi e organi e in accordo con la frequenza.

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

- Disturbi del sistema immunitario:
Non nota: ipersensibilità inclusa anafilassi
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Non nota: aumento dell'appetito
- Disturbi psichiatrici:
Non nota: aggressività, agitazione, allucinazione, depressione, insonnia, idea suicida, incubo
- Patologie del sistema nervoso:
Non nota: convulsioni, parestesia, capogiro, sincope, tremore, disgeusia
- Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Non nota: vertigine
- Patologie dell'occhio:
Non nota: disturbi visivi, visione offuscata, crisi oculogira
- Patologie cardiache:
Non nota: palpitazioni, tachicardia
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non nota: dispnea
- Patologie gastrointestinali:
Non nota: nausea, vomito, diarrea
- Patologie epatobiliari:
Non nota: epatite
- Patologie renali e urinarie:
Non nota: disuria, ritenzione urinaria
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Non nota: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci, prurito, rash, orticaria
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Non nota: mialgia, artralgia
- Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Non nota: edema
- Esami diagnostici:
Non nota: aumento ponderale, test della funzionalità epatica alterati

Il metile paraidrossibenzoato ed il propile paraidrossibenzoato possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

E' stato segnalato prurito dopo l'interruzione del trattamento con levocetirizina.

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

Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti. Nei bambini possono inizialmente verificarsi agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza.

Trattamento del sovradosaggio

Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina.

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.

L'emodialisi non risulta efficace per eliminare levocetirizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antistaminici per uso sistemico, derivati piperazinicici
codice ATC: R06A E09.

Meccanismo d'azione

Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H₁ periferici.

Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H₁ umani (K_i = 3,2 nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina (K_i = 6,3 nmol/l).

Levocetirizina si dissocia dai recettori H₁ con una emivita di 115 ± 38 min.

A seguito di singola somministrazione, levocetirizina dimostra una occupazione recettoriale del 90% a 4 ore e del 57% a 24 ore.

Gli studi di farmacodinamica condotti nei volontari sani hanno dimostrato che, ad un dosaggio dimezzato, levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina sia a livello cutaneo che nasale.

Effetti farmacodinamici

L'attività farmacodinamica di levocetirizina è stata studiata in studi randomizzati controllati:

In uno studio in cui sono stati confrontati gli effetti di levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg e placebo sui pomfi e sugli eritemi indotti da istamina, il trattamento con levocetirizina, confrontato con il placebo e la desloratadina, è risultato in una significativa riduzione della formazione dei pomfi e degli eritemi che è stata la più alta nelle prime 12 ore ed è durata per 24 ore (p < 0,001).

L'inizio dell'azione di levocetirizina 5 mg nel controllo dei sintomi indotti dal polline è stato osservato dopo 1 ora dall'assunzione del farmaco in studi controllati con placebo nel modello della camera di stimolazione allergenica.

Studi *in vitro* (tecniche delle camere di Boyden e degli strati cellulari) hanno dimostrato che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia attraverso cellule del derma sia attraverso cellule polmonari. In uno studio sperimentale di farmacodinamica *in vivo* (tecnica della “skin chamber”) in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e riduzione del reclutamento di eosinofili.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in numerosi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti adulti affetti da rinite allergica stagionale, rinite allergica perenne o rinite allergica persistente. Levocetirizina ha dimostrato di migliorare significativamente i sintomi della rinite allergica, inclusa l'ostruzione nasale in alcuni studi.

Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti adulti (comprendente 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti 4 giorni alla settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere di casa ed al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata significativamente più potente del placebo dal punto di vista clinico e statistico nel miglioramento del punteggio totale dei sintomi della rinite allergica nel corso dell'intera durata dello studio, senza alcuna tachifilassi. Durante l'intera durata dello studio, levocetirizina ha migliorato significativamente la qualità di vita dei pazienti.

In uno studio clinico controllato con placebo che ha incluso 166 pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, 85 pazienti sono stati trattati con placebo ed 81 pazienti con levocetirizina 5 mg una volta al giorno durante 6 settimane. Il risultato del trattamento con levocetirizina è stato una diminuzione significativa dell'intensità del prurito durante la prima settimana e durante tutto il periodo totale di trattamento rispetto al placebo. Levocetirizina, in confronto al placebo, ha inoltre prodotto un significativo miglioramento della qualità della vita correlata alla salute valutata sulla base del Dermatology Life Quality Index.

L'analisi dell'ECG non ha evidenziato effetti degni di nota di levocetirizina sull'intervallo QT.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di levocetirizina compresse in pediatria è stata studiata in due studi clinici controllati con placebo che hanno incluso pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni ed affetti da rinite allergica stagionale e perenne, rispettivamente. In entrambi gli studi, levocetirizina ha migliorato significativamente i sintomi ed ha innalzato la qualità della vita correlata alla salute.

In bambini al di sotto dei 6 anni di età è stata stabilita la sicurezza clinica da parecchi studi terapeutici a breve e a lungo termine:

- uno studio clinico in cui 29 bambini di età compresa tra 2 e 6 anni affetti da rinite allergica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per 4 settimane
- uno studio clinico in cui 114 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni affetti da rinite allergica o orticaria cronica idiopatica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per due settimane
- uno studio clinico in cui 45 bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi affetti da rinite allergica o orticaria cronica idiopatica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg una volta al giorno per 2 settimane
- uno studio clinico a lungo termine (18 mesi) condotto in 255 soggetti atopici trattati con levocetirizina di età compresa tra i 12 ed i 24 mesi al momento dell'inclusione nello studio.

Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli studi a breve termine condotti nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di levocetirizina è lineare e indipendente dalla dose e dal tempo, con una bassa variabilità tra soggetti. Il profilo farmacocinetico è lo stesso quando dato come singolo enantiomero o come cetirizina. Durante i processi di assorbimento ed eliminazione non si manifesta inversione chirale.

Assorbimento

Levocetirizina somministrata per via orale viene assorbita in modo rapido ed esteso. Negli adulti, il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto 0,9 ore dopo la somministrazione. Dopo due giorni di trattamento si raggiungono i livelli di steady state. A seguito di somministrazione singola o ripetuta di 5 mg u.i.d., mediamente si raggiungono picchi di concentrazione di 270 ng/ml e 308 ng/ml rispettivamente. Il grado di assorbimento non dipende dalla dose e non viene modificato dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione del picco è ridotta e ritardata.

Distribuzione

Non sono disponibili dati di distribuzione tissutale nell'uomo o riguardanti il passaggio di levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nei ratti e nei cani, i più elevati livelli tissutali sono stati trovati nel fegato e nei reni, i più bassi a livello del SNC.

Nell'uomo, levocetirizina risulta legata alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione che risulta di 0,4 l/kg.

Biotrasformazione

Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si ritiene che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o alla concomitante assunzione di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O- dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie dealchilative sono mediate principalmente dal CYP3A4, mentre per l'ossidazione aromatica entrano in gioco varie e/o non identificate isoforme di CYP. Levocetirizina non modifica l'attività degli isoenzimi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni di molto superiori alla massima concentrazione che si raggiunge nel plasma dopo una somministrazione orale di 5 mg.

Pertanto lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, rendono improbabile l'interazione di levocetirizina con altre sostanze, o viceversa.

Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è risultata di $7,9 \pm 1,9$ ore. L'emivita è più breve nei bambini piccoli.

Il valore medio della clearance corporea totale apparente negli adulti è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva.

Popolazioni speciali

Danno renale

La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina.

Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina nei pazienti con danno renale di grado moderato o grave (vedere paragrafo 4.2). Nei soggetti con anuria da compromissione renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%.

Popolazione pediatrica

I dati derivanti da uno studio pediatrico di farmacocinetica con somministrazione orale di una dose singola di 5 mg di levocetirizina in 14 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con un peso corporeo tra i 20 ed i 40 kg mostrano in un confronto crociato tra studi che i valori della C_{max} e della AUC sono circa 2 volte maggiori rispetto a quelli riportati in soggetti adulti sani. La C_{max} media normalizzata per il peso e verificata in media dopo 1,2 ore, è stata pari a 450 ng/ml, la clearance totale corporea è stata del 30% maggiore e l'emivita di eliminazione è stata del 24% più breve nella popolazione pediatrica che in quella adulta. Non sono stati condotti studi dedicati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni. Un'analisi retrospettiva di farmacocinetica di popolazione è stata condotta in 323 soggetti (181 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, 18 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, e 124 adulti di età compresa tra 18 e 55 anni) che hanno assunto dosi singole o multiple di levocetirizina comprese tra 1,25 mg e 30 mg. I dati generati da questa analisi hanno indicato che a seguito della somministrazione di 1,25 mg una volta al giorno

a bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni sono attese concentrazioni plasmatiche simili a quelle degli adulti che assumono 5 mg una volta al giorno.

Anziani

Sono disponibili limitati dati farmacocinetici nei soggetti anziani. A seguito della somministrazione orale ripetuta di 30 mg di levocetirizina una volta al giorno per 6 giorni in 9 soggetti anziani (di età compresa tra i 65 ed i 74 anni), la clearance corporea totale è stata approssimativamente del 33% più bassa rispetto a quella negli adulti più giovani. È stato dimostrato che l'eliminazione della cetirizina racemica era dipendente dalla funzionalità renale piuttosto che dall'età. Questo risultato si applica anche alla levocetirizina, dal momento che sia la levocetirizina che la cetirizina sono entrambe prevalentemente escrete nelle urine. Pertanto nei pazienti anziani la dose di levocetirizina deve essere adattata in accordo alla funzionalità renale.

Genere

I risultati farmacocinetici per 77 pazienti (40 uomini, 37 donne) sono stati valutati per quanto riguarda l'effetto potenziale del genere. L'emivita è stata lievemente più breve nelle donne ($7,08 \pm 1,72$ ore) che negli uomini ($8,62 \pm 1,84$ ore); tuttavia la clearance corporea dopo somministrazione orale, aggiustata per il peso, nelle donne ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) sembra essere confrontabile con quella nell'uomo ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Le medesime dosi giornaliere ed intervalli di dose sono applicabili sia nell'uomo che nella donna con funzionalità renale normale.

Razza

Non è stato studiato l'effetto della razza sulla levocetirizina. Poiché la levocetirizina viene escreta principalmente per via renale e non ci sono importanti differenze tra le razze nella clearance della creatinina, non ci si attende che le caratteristiche farmacocinetiche della levocetirizina siano differenti tra le razze. Non sono state osservate differenze correlate alla razza nella cinetica della cetirizina racemica.

Compromissione epatica

La farmacocinetica della levocetirizina non è stata valutata nei soggetti con compromissione epatica. I pazienti con malattie epatiche croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) a cui sono stati somministrati 10 o 20 mg del composto racemico cetirizina, quale dose singola, hanno avuto un incremento del 50% dell'emivita ed una diminuzione del 40% della clearance rispetto ai soggetti sani.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'azione sulle reazioni cutanee indotte dall'istamina non era correlata con le concentrazioni plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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

Sodio acetato triidrato
Acido acetico
Propilenglicole
Glicerolo 85%
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Propile paraidrossibenzoato (E216)
Saccarina sodica
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura del flacone: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato (Ph. Eur. Tipo III) munito di contagocce in polietilene naturale a bassa densità e tappo bianco in polipropilene con chiusura a prova di bambino.

Confezioni: 10 ml, 15 ml e 20 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.p.A.
Via Varesina 162
20156 Milano

9. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 035666181 – 5mg/ml gocce orali, soluzione, flacone in vetro da 10 ml

A.I.C. n. 035666193 – 5mg/ml gocce orali, soluzione, flacone in vetro da 15 ml

A.I.C. n. 035666205 – 5mg/ml gocce orali, soluzione, flacone in vetro da 20 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Maggio 2003

Data del rinnovo più recente: 6 Ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xyzal 0,5 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene 0,5 mg di levocetirizina dicloridrato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml contiene 0,675 mg di metile paraidrossibenzoato.

Ogni ml contiene 0,075 mg di propile paraidrossibenzoato.

Ogni ml contiene 0,4 g di maltitolo liquido.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xyzal 0,5 mg/ml soluzione orale è indicato per il trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica negli adulti e nei bambini a partire dai 2 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età:

La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (10 ml di soluzione).

Anziani

È raccomandato un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani con danno renale da moderato a grave (vedere "Danno renale" di seguito)

Danno renale

L'intervallo delle dosi deve essere personalizzato in base alla funzionalità renale (eGFR - Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata). Per stabilire la dose fare riferimento alla tabella che segue.

Aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Gruppo	eGFR (ml/min)	Dose e frequenza
Funzionalità renale normale	≥ 90	5 mg una volta al giorno
Lieve compromissione della funzionalità renale	60 – < 90	5 mg una volta al giorno
Moderata compromissione della funzionalità renale	30 – < 60	5 mg una volta ogni 2 giorni
Grave compromissione della funzionalità renale	15 - < 30 (dialisi non necessaria)	5 mg una volta ogni 3 giorni

Fase terminale della malattia renale (ESDR)	< 15 (che richiede un trattamento dialitico)	Controindicato
---	--	----------------

Nei pazienti pediatrici affetti da danno renale la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale e il peso corporeo del paziente. Non ci sono dati specifici per bambini affetti da danno renale.

Compromissione epatica

Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola compromissione epatica. Nel caso di pazienti con compromissione epatica e renale, è necessario adattare il dosaggio (vedere “Danno renale” più sopra).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni:

La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (10 ml di soluzione).

Bambini di età compresa tra 2 e 6 anni:

La dose giornaliera raccomandata è di 2,5 mg da suddividere in due somministrazioni da 1,25 mg (2,5 ml di soluzione due volte al giorno).

Anche se sono disponibili alcuni dati clinici nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2), questi dati non sono sufficienti a supportare la somministrazione di levocetirizina negli infanti e nei bambini al di sotto dei 2 anni (vedere anche paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

È inclusa nella confezione una siringa per somministrazione orale. Il volume appropriato di soluzione orale deve essere misurato con la siringa per somministrazione orale e versato in un cucchiaino o in un bicchiere contenente acqua. La soluzione orale deve essere assunta per via orale immediatamente dopo diluizione e può essere assunta con o senza cibo.

Durata del trattamento:

La rinite allergica intermittente (sintomi presenti per meno di quattro giorni alla settimana o per meno di quattro settimane all'anno) deve essere trattata in accordo con la patologia e la sua storia; il trattamento può essere interrotto una volta che i sintomi sono scomparsi e può essere ricominciato nuovamente quando ricompaiono i sintomi. In caso di rinite allergica persistente (sintomi presenti per più di quattro giorni alla settimana o per più di quattro settimane all'anno), al paziente può essere proposta la terapia continuativa durante il periodo di esposizione agli allergeni. C'è esperienza clinica con l'uso di levocetirizina per periodi di trattamento di almeno 6 mesi. Nell'orticaria cronica e nella rinite allergica cronica c'è esperienza clinica sull'uso di cetirizina (racemo) fino ad un anno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla cetirizina, all'idrossizina, ad un qualunque altro derivato piperazinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con malattia renale in fase terminale, con Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata (eGFR) inferiore a 15 ml/min (che richiede un trattamento dialitico).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda cautela nell'assunzione concomitante con alcol (vedere paragrafo 4.5).

Xyzal contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Deve essere prestata cautela nei pazienti con epilessia e pazienti a rischio di convulsioni poiché la levocetirizina può causare un aggravamento delle crisi.

Xyzal contiene maltitolo liquido: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Deve essere prestata cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla ritenzione urinaria (es. lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché levocetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

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.

Può verificarsi prurito quando si interrompe il trattamento con levocetirizina, anche se tale sintomo non era presente prima dell'inizio del trattamento. Questo sintomo può risolversi spontaneamente. In alcuni casi, il sintomo può essere intenso e può essere necessario ricominciare il trattamento. Tale sintomo dovrebbe risolversi quando si ricomincia il trattamento.

Popolazione pediatrica

Anche se sono disponibili alcuni dati clinici nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2), questi dati non sono sufficienti a supportare la somministrazione di levocetirizina negli infanti e nei bambini al di sotto dei 2 anni.

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

4.6 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina hanno dimostrato l'assenza di interazioni avverse rilevanti dal punto di vista clinico (con antipirina, azitromicina, cimetidina, diazepam, eritromicina, glipizide, ketoconazolo e pseudoefedrina). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione nella clearance della cetirizina (16%), mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina.

In uno studio a dose multipla di ritonavir (600 mg due volte al giorno) e di cetirizina (10 mg al giorno), l'entità dell'esposizione a cetirizina è aumentata di circa il 40% mentre la cinetica di ritonavir è stata lievemente alterata (-11%) a seguito della somministrazione concomitante di cetirizina.

La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità.

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol o altri agenti ad azione sedativa sul SNC può causare ulteriore riduzione della vigilanza e compromissione della performance.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di levocetirizina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Tuttavia, per cetirizina, il racemo di levocetirizina, un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 di gravidanze esposte) indica che non causa malformazioni o tossicità feto/neonatale.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Qualora necessario, l'uso di Xyzal può essere preso in considerazione durante la gravidanza.

Allattamento

E' stato dimostrato che cetirizina, il racemo di levocetirizina, viene escreta nell'essere umano. Pertanto l'escrezione di levocetirizina nel latte umano è probabile. Reazioni avverse associate a levocetirizina possono essere osservate nei bambini allattati al seno. Pertanto deve essere prestata cautela nel prescrivere levocetirizina a donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici per levocetirizina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nel corso di studi clinici comparativi non sono emersi dati che dimostrino che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina. Perciò i pazienti che devono guidare veicoli, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari, devono tenere presente la risposta individuale al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

Durante gli studi di attività terapeutica, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa al farmaco, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano lievi o moderate.

Negli studi di attività terapeutica, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli eventi avversi è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo.

Gli studi clinici di attività terapeutica con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al medicinale alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse al farmaco riscontrata in questi pazienti con percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: $\geq 1/100$, $< 1/10$) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine di riferimento (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Bocca secca	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: $\geq 1/1000$, $< 1/100$) quali astenia e dolori addominali.

L'incidenza di reazioni avverse al farmaco di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%).

Popolazione pediatrica

In due studi controllati verso placebo condotti in pazienti pediatrici di 6-11 mesi e di età compresa tra 1 anno e meno di 6 anni, 159 soggetti sono stati trattati rispettivamente con levocetirizina alla dose di 1,25 mg al giorno per 2 settimane e alla dose di 1,25 mg due volte al giorno. La seguente incidenza di reazioni avverse è stata riportata con levocetirizina o con placebo con un tasso dell'1% o superiore.

Classificazione per sistemi e organi e termine di riferimento	Placebo (n=83)	Levocetirizina (n=159)
--	-----------------------	-------------------------------

Patologie gastrointestinali		
Diarrea	0	3(1,9%)
Vomito	1(1,2%)	1(0,6%)
Stipsi	0	2(1,3%)
Patologie del sistema nervoso		
Sonnolenza	2(2,4%)	3(1,9%)
Disturbi psichiatrici		
Disturbo del sonno	0	2(1,3%)

Sono stati condotti studi in doppio cieco controllati verso placebo in bambini di 6-12 anni di età. In tali studi 243 bambini sono stati trattati con 5 mg di levocetirizina al giorno per periodi variabili da meno di una settimana a 13 settimane. La seguente incidenza di reazioni avverse è stata riportata con levocetirizina o con placebo con un tasso dell'1% o superiore.

Termine di riferimento	Placebo (n=240)	Levocetirizina 5mg (n=243)
Cefalea	5(2,1%)	2(0,8%)
Sonnolenza	1(0,4%)	7(2,9%)

Come riportato nei paragrafi 4.2 e 4.4, si segnala che anche se i dati clinici che sono presentati in questo paragrafo sono disponibili in bambini di età compresa tra i 6 mesi ed i 12 anni, non si hanno sufficienti dati a supportare la somministrazione di levocetirizina negli infanti e nei bambini al di sotto dei 2 anni.

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse derivanti dall'esperienza post-marketing sono descritte secondo la classificazione per sistemi e organi e in accordo con la frequenza.

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

- Disturbi del sistema immunitario:
Non nota: ipersensibilità inclusa anafilassi
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Non nota: aumento dell'appetito
- Disturbi psichiatrici:
Non nota: aggressività, agitazione, allucinazione, depressione, insonnia, idea suicida, incubo
- Patologie del sistema nervoso:
Non nota: convulsioni, parestesia, capogiro, sincope, tremore, disgeusia
- Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Non nota: vertigine
- Patologie dell'occhio:
Non nota: disturbi visivi, visione offuscata, crisi oculogira
- Patologie cardiache:
Non nota: palpitazioni, tachicardia
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non nota: dispnea
- Patologie gastrointestinali:
Non nota: nausea, vomito, diarrea
- Patologie epatobiliari:
Non nota: epatite
- Patologie renali e urinarie:
Non nota: disuria, ritenzione urinaria
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Non nota: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci, prurito, rash, orticaria
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Non nota: mialgia, artralgia

- Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Non nota: edema
- Esami diagnostici:
Non nota: aumento ponderale, test della funzionalità epatica alterati.

Il metile paraidrossibenzoato ed il propile paraidrossibenzoato possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

E' stato segnalato prurito dopo l'interruzione del trattamento con levocetirizina.

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

Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti. Nei bambini possono inizialmente verificarsi agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza.

Trattamento del sovradosaggio

Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina.

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.

L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antistaminici per uso sistemico, derivati piperazinicini, codice ATC: R06A E09

Meccanismo d'azione

Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H₁ periferici.

Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H₁ umani (K_i = 3,2 nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina (K_i = 6,3 nmol/l).

Levocetirizina si dissocia dai recettori H₁ con una emivita di 115 ± 38 min.

A seguito di singola somministrazione, levocetirizina dimostra una occupazione recettoriale del 90% a 4 ore e del 57% a 24 ore.

Gli studi di farmacodinamica condotti nei volontari sani hanno dimostrato che, ad un dosaggio dimezzato, levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina sia a livello cutaneo che nasale.

Effetti farmacodinamici

L'attività farmacodinamica di levocetirizina è stata studiata in studi randomizzati controllati:

In uno studio in cui sono stati confrontati gli effetti di levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg e placebo sui pomfi e sugli eritemi indotti da istamina, il trattamento con levocetirizina, confrontato con il placebo e la desloratadina, è risultato in una significativa riduzione della formazione dei pomfi e degli eritemi che è stata la più alta nelle prime 12 ore ed è durata per 24 ore (p < 0,001).

L'inizio dell'azione di levocetirizina 5 mg nel controllo dei sintomi indotti dal polline è stato osservato dopo 1 ora dall'assunzione del farmaco in studi controllati con placebo nel modello della camera di stimolazione allergenica.

Studi *in vitro* (tecniche delle camere di Boyden e degli strati cellulari) hanno dimostrato che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia attraverso cellule del derma sia attraverso cellule polmonari. In uno studio sperimentale di farmacodinamica *in vivo* (tecnica della "skin chamber") in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e riduzione del reclutamento di eosinofili.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in numerosi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti adulti affetti da rinite allergica stagionale, rinite allergica perenne o rinite allergica persistente. Levocetirizina ha dimostrato di migliorare significativamente i sintomi della rinite allergica, inclusa l'ostruzione nasale in alcuni studi.

Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti adulti (comprendente 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti 4 giorni alla settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere di casa ed al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata significativamente più potente del placebo dal punto di vista clinico e statistico nel miglioramento del punteggio totale dei sintomi della rinite allergica nel corso dell'intera durata dello studio, senza alcuna tachifilassi. Durante l'intera durata dello studio, levocetirizina ha migliorato significativamente la qualità di vita dei pazienti.

In uno studio clinico controllato con placebo che ha incluso 166 pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, 85 pazienti sono stati trattati con placebo ed 81 pazienti con levocetirizina 5 mg una volta al giorno durante 6 settimane. Il risultato del trattamento con levocetirizina è stato una diminuzione significativa dell'intensità del prurito durante la prima settimana e durante tutto il periodo totale di trattamento rispetto al placebo. Levocetirizina, in confronto al placebo, ha inoltre prodotto un significativo miglioramento della qualità della vita correlata alla salute valutata sulla base del Dermatology Life Quality Index.

L'analisi dell'ECG non ha evidenziato effetti degni di nota di levocetirizina sull'intervallo QT.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di levocetirizina compresse in pediatria è stata studiata in due studi clinici controllati con placebo che hanno incluso pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni ed affetti da rinite allergica stagionale e perenne, rispettivamente. In entrambi gli studi, levocetirizina ha migliorato significativamente i sintomi ed ha innalzato la qualità della vita correlata alla salute.

In bambini al di sotto dei 6 anni di età è stata stabilita la sicurezza clinica da parecchi studi terapeutici a breve e a lungo termine:

- uno studio clinico in cui 29 bambini di età compresa tra 2 e 6 anni affetti da rinite allergica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per 4 settimane
- uno studio clinico in cui 114 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni affetti da rinite allergica o orticaria cronica idiopatica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per due settimane
- uno studio clinico in cui 45 bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi affetti da rinite allergica o orticaria cronica idiopatica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg una volta al giorno per 2 settimane
- uno studio clinico a lungo termine (18 mesi) condotto in 255 soggetti atopici trattati con levocetirizina di età compresa tra i 12 ed i 24 mesi al momento dell'inclusione nello studio.

Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli studi a breve termine condotti nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di levocetirizina è lineare e indipendente dalla dose e dal tempo, con una bassa variabilità tra soggetti. Il profilo farmacocinetico è lo stesso quando dato come singolo enantiomero o come cetirizina. Durante i processi di assorbimento ed eliminazione non si manifesta inversione chirale.

Assorbimento

Levocetirizina somministrata per via orale viene assorbita in modo rapido ed esteso. Negli adulti, il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto 0,9 ore dopo la somministrazione. Dopo due giorni di trattamento si raggiungono i livelli di steady state. A seguito di somministrazione singola o ripetuta di 5 mg u.i.d., mediamente si raggiungono picchi di concentrazione di 270 ng/ml e 308 ng/ml rispettivamente. Il grado di assorbimento non dipende dalla dose e non viene modificato dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione del picco è ridotta e ritardata.

Distribuzione

Non sono disponibili dati di distribuzione tissutale nell'uomo o riguardanti il passaggio di levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nei ratti e nei cani, i più elevati livelli tissutali sono stati trovati nel fegato e nei reni, i più bassi a livello del SNC.

Nell'uomo, levocetirizina risulta legata alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione che risulta di 0,4 l/kg.

Biotrasformazione

Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si ritiene che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o alla concomitante assunzione di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O- dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie dealchilative sono mediate principalmente dal CYP 3A4, mentre per l'ossidazione aromatica entrano in gioco varie e/o non identificate isoforme di CYP. Levocetirizina non modifica l'attività degli isoenzimi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni di molto superiori alla massima concentrazione che si raggiunge nel plasma dopo una somministrazione orale di 5 mg.

Pertanto lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, rendono improbabile l'interazione di levocetirizina con altre sostanze, o viceversa.

Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è risultata di $7,9 \pm 1,9$ ore. L'emivita è più breve nei bambini piccoli.

Il valore medio della clearance corporea totale apparente negli adulti è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva.

Popolazioni speciali

Danno renale

La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina.

Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina nei pazienti con danno renale di grado moderato o grave (vedere paragrafo 4.2). Nei soggetti con anuria da compromissione renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%.

Popolazione pediatrica

I dati derivanti da uno studio pediatrico di farmacocinetica con somministrazione orale di una dose singola di 5 mg di levocetirizina in 14 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con un peso corporeo tra i 20 ed i 40 kg mostrano in un confronto crociato tra studi che i valori della C_{max} e della AUC sono circa 2 volte maggiori rispetto a quelli riportati in soggetti adulti sani. La C_{max} media normalizzata per il peso e verificata in media dopo 1,2 ore, è stata pari a 450 ng/ml, la clearance totale corporea è stata del 30% maggiore e l'emivita di eliminazione è stata del 24% più breve nella popolazione pediatrica che in quella adulta. Non sono stati condotti studi dedicati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 6

anni. Un'analisi retrospettiva di farmacocinetica di popolazione è stata condotta in 323 soggetti (181 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, 18 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, e 124 adulti di età compresa tra 18 e 55 anni) che hanno assunto dosi singole o multiple di levocetirizina comprese tra 1,25 mg e 30 mg. I dati generati da questa analisi hanno indicato che a seguito della somministrazione di 1,25 mg una volta al giorno a bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni sono attese concentrazioni plasmatiche simili a quelle degli adulti che assumono 5 mg una volta al giorno.

Anziani

Sono disponibili limitati dati farmacocinetici nei soggetti anziani. A seguito della somministrazione orale ripetuta di 30 mg di levocetirizina una volta al giorno per 6 giorni in 9 soggetti anziani (di età compresa tra i 65 ed i 74 anni), la clearance corporea totale è stata approssimativamente del 33% più bassa rispetto a quella negli adulti più giovani. È stato dimostrato che l'eliminazione della cetirizina racemica era dipendente dalla funzionalità renale piuttosto che dall'età. Questo risultato si applica anche alla levocetirizina, dal momento che sia la levocetirizina che la cetirizina sono entrambe prevalentemente escrete nelle urine. Pertanto nei pazienti anziani la dose di levocetirizina deve essere adattata in accordo alla funzionalità renale.

Genere

I risultati farmacocinetici per 77 pazienti (40 uomini, 37 donne) sono stati valutati per quanto riguarda l'effetto potenziale del genere. L'emivita è stata lievemente più breve nelle donne ($7,08 \pm 1,72$ ore) che negli uomini ($8,62 \pm 1,84$ ore); tuttavia la clearance corporea dopo somministrazione orale, aggiustata per il peso, nelle donne ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) sembra essere confrontabile con quella nell'uomo ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Le medesime dosi giornaliere ed intervalli di dose sono applicabili sia nell'uomo che nella donna con funzionalità renale normale.

Razza

Non è stato studiato l'effetto della razza sulla levocetirizina. Poiché la levocetirizina viene escreta principalmente per via renale e non ci sono importanti differenze tra le razze nella clearance della creatinina, non ci si attende che le caratteristiche farmacocinetiche della levocetirizina siano differenti tra le razze. Non sono state osservate differenze correlate alla razza nella cinetica della cetirizina racemica.

Compromissione epatica

La farmacocinetica della levocetirizina non è stata valutata nei soggetti con compromissione epatica. I pazienti con malattie epatiche croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) a cui sono stati somministrati 10 o 20 mg del composto racemico cetirizina, quale dose singola, hanno avuto un incremento del 50% dell'emivita ed una diminuzione del 40% della clearance rispetto ai soggetti sani.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'azione sulle reazioni cutanee indotte dall'istamina non era correlata con le concentrazioni plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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

Sodio acetato triidrato (per la correzione del pH)
Acido acetico glaciale (per la correzione del pH)
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Propile paraidrossibenzoato (E216)
Glicerolo 85%
Maltitolo liquido (E965)

Saccarina sodica
Aroma tutti frutti contiene:
 triacetina (E1518)
 benzaldeide
 essenza d'arancio
 vanillina
 etile butirrato
 concentrato di essenza d'arancio
 isoamile acetato
 allile esanoato
 gamma-undecalattone
 citrale
 geraniolo
 citronellolo
 alfa tocoferolo (E307)
Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di tipo III chiuso con un tappo bianco in polipropilene a prova di bambino, in una scatola di cartone contenente anche una siringa (polietilene, polistirene) da 10 ml per somministrazione orale, con tacche graduate da 0,25 ml.

Confezioni: 75 ml, 150 ml e 200 ml.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.p.A.
Via Varesina 162
20156 Milano

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

AIC n. 035666217 – 0,5mg/ml soluzione orale, 1 flacone di vetro ambrato da 200 ml con 1 siringa graduata di PE/PS da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 Marzo 2009

Data del rinnovo più recente: 6 Ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco