

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levocetirizina Teva 5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg levocetirizina dicloridrato.

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 63,5 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 forma ovale e di colore bianco-biancastro; su un lato della compressa è impresso "LC5". L'altro lato della compressa è liscio.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Levocetirizina Teva è indicata nel trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 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*

La frequenza dei dosaggi deve essere individualizzata in base alla funzionalità renale. Consultare la seguente tabella ed aggiustare la dose come indicato. Per usare questa tabella è necessaria una stima della clearance della creatinina (CL<sub>cr</sub>) del paziente in ml/min. Il valore CL<sub>cr</sub> (ml/min) può essere ricavato partendo dalla creatinina sierica (mg/dl) secondo la seguente formula:

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

Aggiustamenti della dose per i pazienti con funzione renale compromessa:

<i>Gruppo</i>	<i>Clearance della creatinina (ml/min)</i>	<i>Dose e frequenza</i>
Normale	≥80	1 compressa una volta al giorno
Lieve	50–79	1 compressa una volta al giorno
Moderato	30–49	1 compressa ogni 2 giorni
Grave	<30	1 compressa ogni 3 giorni
Nefropatia all'ultimo stadio -pazienti sottoposti a dialisi	<10	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 alcun aggiustamento della dose nei pazienti con sola compromissione epatica. In pazienti affetti da compromissione sia epatica che renale, è consigliabile un aggiustamento della dose (vedere "Danno renale" sopra).

#### Bambini di età inferiore a 6 anni

Per i bambini di età inferiore a 6 anni non è possibile un adattamento del dosaggio con la formulazione in compresse rivestite con film. 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.

Esiste esperienza clinica con l'uso di levocetirizina per periodi di trattamento di almeno sei mesi. Nell'orticaria cronica e nella rinite allergica cronica, esiste esperienza clinica con l'uso di cetirizina (racemo) per un periodo fino ad un anno.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, alla cetirizina, all'idrossizina, ad altri derivati della piperazina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Danno renale grave con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Si raccomanda cautela con l'assunzione concomitante di alcool (vedere paragrafo 4.5).

È necessaria cautela in pazienti con fattori predisponenti la ritenzione urinaria (come lesione al midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché levocetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

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

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

Può verificarsi prurito quando si interrompe il trattamento con levocetirizina, anche se tali sintomi non erano presenti prima dell'inizio del trattamento. Questi sintomi possono risolversi spontaneamente. In alcuni casi, i sintomi possono essere intensi e può essere necessario ricominciare il trattamento. Tali sintomi dovrebbero 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 dose della formulazione pediatrica di levocetirizina.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'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 clinicamente rilevanti (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 disposizione di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina.

In uno studio a dosi ripetute di ritonavir (600 mg due volte al giorno) e cetirizina (10 mg al giorno), il grado di esposizione alla cetirizina era aumentato di circa il 40% mentre la disposizione di ritonavir era leggermente alterata (-11%) in seguito alla concomitante somministrazione di cetirizina.

L'assunzione 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). Comunque, 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. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio/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 escreto nel latte materno. Pertanto, l'escrezione di levocetirizina nel latte umano è probabile. Reazioni avverse associate a levocetirizina possono essere osservate nei bambini allattati al seno. Quindi, 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. Tuttavia, alcuni pazienti possono accusare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante il trattamento con la levocetirizina. Pertanto, i pazienti che intendono guidare, praticare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari devono tenere conto della propria risposta al medicinale.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Studi clinici

###### *Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età*

Durante studi in contesto terapeutico, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti nel gruppo con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa rispetto all'11,3% nel gruppo 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 effetti indesiderati è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo.

Gli studi clinici in contesto terapeutico 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 con percentuale uguale o superiore all'1% (comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

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

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

L'incidenza di reazioni avverse di tipo sedativo, quali sonnolenza, stanchezza 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 con placebo su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 mesi e di età compresa tra 1 anno e meno di 6 anni, 159 soggetti sono stati esposti alla levocetirizina rispettivamente alla dose di 1,25 mg al giorno per 2 settimane e 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi e termine di riferimento</b>	<b>Placebo (n=83)</b>	<b>Levocetirizina (n=159)</b>
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Diarrea	0	3 (1,9%)
Vomito	1 (1,2%)	1 (0,6%)

Stipsi	0	2 (1,3%)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Sonnolenza	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Disturbo del sonno	0	2 (1,3%)

Sono stati condotti studi in doppio cieco controllati con placebo in bambini di età compresa tra 6-12 anni dove 243 bambini sono stati esposti a levocetirizina 5 mg una volta al giorno per periodi variabili che oscillavano tra meno di 1 settimana e 13 settimane. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse al farmaco con percentuale uguale o superiore all'1% nei pazienti trattati con levocetirizina o con placebo.

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 dall'esperienza post-marketing sono classificate per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è definita 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: appetito aumentato.

#### **Disturbi psichiatrici**

Non nota: aggressione, agitazione, allucinazione, depressione, insonnia, idea suicida.

#### **Patologie del sistema nervoso**

Non nota: convulsione, 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 di urina.

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Non nota: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci, prurito, eruzione cutanea, orticaria.

#### **Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa**

Non nota: mialgia, artralgia.

#### **Patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione**

Non nota: edema.

#### **Esami diagnostici**

Non nota: peso aumentato, prove di funzionalità epatica anormali.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

È stato segnalato prurito dopo interruzione del trattamento di 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

I sintomi da sovradosaggio comprendono sonnolenza negli adulti. Nei bambini, possono inizialmente verificarsi agitazione e irrequietezza con successivo stato di sonnolenza.

#### Gestione del sovradosaggio

Non esistono antidoti specifici noti per la levocetirizina.

Nel 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. La levocetirizina non viene eliminata efficacemente mediante emodialisi.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antistaminici per uso sistemico, derivati piperazini, codice ATC, R06AE09.

#### Meccanismo d'azione

La levocetirizina, enantiomero R della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H1 periferici. Gli studi di legame hanno rivelato che la levocetirizina ha un'elevata affinità per i recettori H1 umani ( $K_i = 3,2$  nmol/l). La levocetirizina ha un'affinità due volte superiore a quella della cetirizina ( $K_i = 6,3$  nmol/l). La levocetirizina si dissocia dai recettori H1 con un'emivita di  $115 \pm 38$  min.

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

Gli studi farmacodinamici su volontari sani dimostrano che la levocetirizina, a dosi dimezzate, presenta un'attività comparabile con la cetirizina, sia a livello cutaneo sia a livello 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 ha determinato una significativa riduzione della formazione dei pomfi e degli eritemi, massima nelle prime 12 ore e durata per 24 ore ( $p < 0,001$ ), rispetto al placebo e a desloratadina.

L'insorgenza dell'azione di levocetirizina 5 mg nel controllo dei sintomi indotti dal polline è stata osservata 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 nel derma che nel tessuto polmonare. 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 rispetto al 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 vari studi clinici, in doppio cieco controllati con placebo, condotti su pazienti adulti affetti da rinite allergica stagionale, rinite allergica perenne o rinite allergica persistente. Levocetirizina ha dimostrato, in alcuni studi, di migliorare significativamente i sintomi della rinite allergica, inclusa l'ostruzione nasale.

Uno studio clinico della durata di 6 mesi in 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 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 per un periodo di 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'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per l'orticaria. Poiché il rilascio di istamina è un fattore causale in tutti i tipi di orticaria, ci si aspetta che levocetirizina sia efficace nel fornire sollievo sintomatico per altre forme di orticaria, oltre all'orticaria cronica idiopatica.

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 sono state studiate in due studi clinici controllati con placebo, che hanno incluso pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni affetti, rispettivamente, da rinite allergica stagionale e perenne. In entrambi gli studi, levocetirizina ha migliorato significativamente i sintomi ed ha innalzato la qualità della vita correlata alla salute.

In bambini di età inferiore a 6 anni, la sicurezza clinica è stata stabilita in parecchi studi in contesto terapeutico a breve o a lungo termine:

- uno studio clinico in cui 29 bambini di età tra 2 e 6 anni con 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 tra 1 e 5 anni con rinite allergica o orticaria cronica idiopatica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per 2 settimane;
- uno studio clinico in cui 45 bambini di età tra 6 e 11 mesi con rinite allergica o orticaria cronica idiopatica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per 2 settimane;
- uno studio clinico a lungo termine (18 mesi) in 255 soggetti atopici di età compresa tra 12 e 24 mesi trattati con levocetirizina.

Il profilo di sicurezza era simile a quello osservato in studi a breve termine condotti in bambini di età tra 1 e 5 anni.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della levocetirizina è dose-lineare ed è indipendente dal tempo, con una bassa variabilità interindividuale. Il profilo farmacocinetico è analogo se viene somministrato l'enantiomero singolo o la cetirizina. Durante i processi di assorbimento ed eliminazione non si verifica alcuna inversione chirale.

### Assorbimento

La levocetirizina viene rapidamente e ampiamente assorbita dopo la somministrazione orale. Negli adulti, le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono a 0,9 ore dalla somministrazione. La fase stazionaria viene raggiunta dopo due giorni. I picchi di concentrazione sono tipicamente di 270 ng/ml, dopo una dose singola giornaliera da 5 mg, e 308 ng/ml, in caso di dose ripetuta. Il grado di assorbimento è dose-indipendente e non è influenzato dal cibo; l'assunzione di cibo, tuttavia, riduce e ritarda il picco di concentrazione.

### Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione nell'uomo e neanche sul passaggio di levocetirizina attraverso la barriera ematoencefalica. Nel ratto e nel cane, i livelli tissutali più elevati si localizzano nel fegato e nei reni, quelli più bassi nel comparto relativo al SNC.

Nell'uomo, il legame della levocetirizina con le proteine plasmatiche è del 90%. La distribuzione della levocetirizina è limitata, in quanto il volume di distribuzione è di 0,4 l/kg.

### Biotrasformazione

Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose e, pertanto, si prevedono differenze trascurabili in caso di polimorfismo genetico o assunzione concomitante di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O-dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie di dealchilazione sono mediate principalmente dal CYP3A4, mentre l'ossidazione aromatica coinvolge isoforme CYP multiple e/o non identificate. La levocetirizina, a concentrazioni molto superiori al picco di concentrazione raggiunto dopo una dose orale di 5 mg, non interferisce con le attività isoenzimatiche CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4.

Dato lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, sono improbabili interazioni tra levocetirizina e altre sostanze, o viceversa.

### Eliminazione

L'emivita nell'adulto è di  $7,9 \pm 1,9$  ore. L'emivita è minore nei bambini in tenera età. Il valore medio della clearance corporea totale apparente è 0,63 ml/min/kg. La principale via di escrezione della levocetirizina e dei suoi metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose. Solo il 12,9% della dose viene eliminato con le feci. La levocetirizina viene escreta sia per filtrazione glomerulare sia per secrezione tubulare attiva.

### Popolazioni speciali

#### *Danno renale*

La clearance corporea apparente della levocetirizina è correlata con la clearance della creatinina. Si consiglia quindi un aggiustamento degli intervalli di dose di levocetirizina sulla base della clearance della creatinina nei pazienti con danno renale di grado moderato o grave. Nei pazienti con nefropatia anurica all'ultimo stadio, la



clearance corporea totale si riduce di circa l'80% rispetto ai soggetti sani. La quantità di levocetirizina eliminata durante una procedura standard di emodialisi della durata di 4 ore è risultata < 10%.

#### *Popolazione pediatrica*

Dati derivanti da uno studio di farmacocinetica in pediatria, con una somministrazione orale di una dose singola di levocetirizina 5 mg in 14 bambini di età tra 6 e 11 anni con un peso corporeo compreso tra 20 e 40 Kg, mostrano che i valori di  $C_{max}$  e AUC sono circa 2 volte maggiori di quelli riportati in soggetti adulti sani in un confronto incrociato tra studi. La  $C_{max}$  media era 450 ng/ml, verificatasi in un tempo medio di 1,2 ore, in seguito alla normalizzazione del peso, la clearance corporea totale era il 30% maggiore e l'emivita di eliminazione il 24% più breve nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica specifici in pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni. Un'analisi retrospettiva di farmacocinetica è stata condotta in 323 soggetti (181 bambini di età tra 1 e 5 anni, 18 bambini di età tra 6 e 11 anni e 124 adulti di età tra 18 e 55 anni) che hanno ricevuto una dose singola o multipla di levocetirizina compresa tra 1,25 mg e 30 mg. Dati generati da questa analisi hanno indicato che la somministrazione di 1,25 mg una volta al giorno a bambini di età tra 6 mesi e 5 anni dovrebbe portare a una concentrazione plasmatica simile a quella degli adulti riceventi 5 mg una volta al giorno.

#### *Anziani*

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in soggetti anziani. In seguito a somministrazione orale ripetuta per 6 giorni di una dose giornaliera pari a 30 mg di levocetirizina, in 9 soggetti anziani (65-74 anni di età), la clearance corporea totale era circa il 33% più bassa rispetto a quella del giovane adulto. È stato mostrato come la disposizione del racemo cetirizina dipenda dalla funzionalità renale piuttosto che dall'età. Questa scoperta potrebbe essere valida anche per levocetirizina, poiché levocetirizina e cetirizina sono entrambe escrete principalmente nelle urine. La dose di levocetirizina, perciò, deve essere aggiustata in conformità alla funzionalità renale nei pazienti anziani.

#### *Genere*

Sono stati valutati i risultati di farmacocinetica su 77 pazienti (40 uomini, 37 donne) riguardo il potenziale effetto del genere. L'emivita era leggermente più breve nelle donne ( $7,08 \pm 1,72$  ore) che negli uomini ( $8,62 \pm 1,84$  ore); tuttavia, in seguito all'aggiustamento del peso corporeo, la clearance orale nelle donne ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/Kg) sembra essere paragonabile a quella negli uomini ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/Kg). La stessa dose giornaliera e gli intervalli di dose sono applicabili a uomini e donne con funzionalità renale normale.

#### *Razza*

L'effetto di levocetirizina sulla razza non è stato studiato. Poiché levocetirizina è escreta principalmente nelle urine, e non ci sono differenze razziali importanti nella clearance della creatinina, non si prevede che le caratteristiche farmacocinetiche della levocetirizina siano differenti tra le razze. Non sono state osservate differenze associate alla razza nella cinetica del racemo cetirizina.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica della levocetirizina non è stata studiata in soggetti con compromissione epatica. I pazienti con epatopatie croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) che hanno ricevuto una dose singola di 10 o 20 mg del composto racemo cetirizina hanno presentato un aumento pari al 50% dell'emivita assieme ad una riduzione pari al 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 *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulla riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

### Rivestimento

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister di alluminio – OPA/alluminio/PVC

Confezioni da 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

AIC 039265018 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 7 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC

AIC 039265020 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 10 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC

AIC 039265032 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 14 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC

AIC 039265044 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 15 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC

AIC 039265057 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 20 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC

AIC 039265069 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 21 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC  
AIC 039265071 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 28 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC  
AIC 039265083 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 30 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC  
AIC 039265095 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 40 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC  
AIC 039265107 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 50 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC  
AIC 039265119 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 60 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC  
AIC 039265121 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 90 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC  
AIC 039265133 - 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 100 COMPRESSE IN BLISTER AL-OPA/AL/PVC

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

9 dicembre 2009

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