

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levocetirizina ratiopharm 5 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di levocetirizina dicloridrato (equivalenti a 4,2 mg di levocetirizina).

Eccipiente: ogni compressa rivestita con film contiene 64,0 mg di lattosio monoidrato.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse, con 'L9CZ' impresso su di un lato e '5' sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levocetirizina ratiopharm è indicato per:

- il sollievo dai sintomi nasali e oculari della rinite allergica stagionale e perenne;
- il sollievo dei sintomi dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere assunte per via orale, deglutite intere con del liquido e possono essere assunte con o senza cibo.

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni

La dose giornaliera raccomandata è 5 mg (una compressa rivestita con film) una volta al giorno.

Bambini dai 6 ai 12 anni

La dose giornaliera raccomandata è 5 mg (una compressa rivestita con film) al giorno.

Non si raccomanda l'impiego della levocetirizina nei bambini con meno di 6 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

Anziani

Per il momento non sono disponibili dati che suggeriscano la necessità di aggiustare il dosaggio nei pazienti anziani, purchè la funzionalità renale sia normale.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave: non sono disponibili dati che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Dato che la levocetirizina viene escreta principalmente per via renale (vedere paragrafo 5.2), è necessaria un'individualizzazione della frequenza dei dosaggi in base alla funzionalità renale, nei casi in cui non possa essere usato un trattamento alternativo. Fare riferimento alla seguente tabella e aggiustare il dosaggio come indicato .. Per utilizzare la tabella, occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente, espresso in ml/min. La CL_{cr} (ml/min) può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) mediante la seguente formula:

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

Aggiustamenti di dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale :

<u>Gruppo</u>	<u>Clearance della creatinina (ml/min)</u>	<u>Dosaggio e frequenza</u>
<u>Normale</u>	<u>≥ 80</u>	<u>Una compressa al giorno</u>
<u>Lieve</u>	<u>50 – 79</u>	<u>Una compressa al giorno</u>
<u>Moderata</u>	<u>30 - 49</u>	<u>Una compressa ogni due giorni</u>
<u>Grave</u>	<u>30</u>	<u>Una compressa ogni tre giorni</u>
<u>Malattia renale allo stadio terminale</u>	<u>10</u>	<u>Controindicato</u>

<u>pazienti dializzati</u>		
----------------------------	--	--

Nei pazienti pediatrici affetti da compromissione della funzionalità renale la dose dovrà essere aggiustata su base individuale, tenendo conto della clearance renale del paziente, della sua età e del peso corporeo.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti affetti da sola compromissione della funzionalità epatica non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica

In questi pazienti si raccomanda un aggiustamento del dosaggio (vedere "Pazienti con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave" più sopra).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla levocetirizina, a uno qualsiasi degli eccipienti, all'idrossizina o a un qualsiasi altro derivato della piperazina.

Pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min).

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere levocetirizina compresse rivestite con film.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non superare le dosi prescritte.

L'uso di Levocetirizina ratiopharm non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni in quanto le compresse rivestite con film attualmente disponibili non consentono ancora una dose di adattamento.

Alle dosi terapeutiche non sono dimostrate interazioni clinicamente significative con l'alcol (per un tasso di alcolemia di 0,5 g/L). Si raccomanda tuttavia cautela nei casi in cui vi sia contemporanea assunzione di alcol.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sulla base delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche e del profilo di tolleranza di levocetirizina, non si prevedono interazioni con questo antistaminico. In effetti, non sono state segnalate rilevanti interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche nell'ambito degli studi di interazione fra farmaci condotti, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

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

4.6 Gravidanza e allattamento

I dati clinici disponibili sulle gravidanze esposte al trattamento con levocetirizina sono molto limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrio/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si deve usare cautela nel prescrivere il trattamento a donne in gravidanza o nel periodo di allattamento, perchè la levocetirizina passa nel latte materno.

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

Valutazioni obiettive della capacità di guidare, sulla latenza del sonno e sulle prestazioni nelle catene di montaggio non hanno dimostrato alcun effetto clinicamente rilevante ai dosaggi raccomandati (5 mg).

I pazienti che hanno intenzione di guidare, esercitare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari non devono superare il dosaggio raccomandato e devono tenere presente la risposta individuale al medicinale. Nei pazienti sensibili l'uso concomitante di alcol o altri depressori del SNC può causare una riduzione addizionale dello stato di allerta o compromettere la performance dei pazienti.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati è stata definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $\leq 1/1000$); molto rara ($\leq 1/10000$); frequenza non nota (non desunto stimabile in base ai dati disponibili).

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Shock anafilattico

Disturbi psichiatrici	Sonnolenza	Agitazione	Aggressività Confusione Depressione Allucinazioni Insonnia	Tic
-----------------------	------------	------------	--	-----

Patologie del sistema nervoso	Capogiri Cefalea	Parestesia	Convulsioni Disturbi motori	Disgeusia Sincope Tremore Distonia Discinesia
Patologie dell'occhio				Disturbi dell'accomodazione Visione offuscata crisi oculogira
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Faringite Rinite*			
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Secchezza delle fauci Nausea	Diarrea		
Patologie epatobiliari			Anomalie nella funzionalità epatica (aumento di transaminasi, fosfatasi alcalina, γ -GT e bilirubina)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Rash	Orticaria	Edema angioneurotico Eruzione fissa da farmaci
Patologie renali ed urinario				Disuria Enuresi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia Malessere	Edema	
Esami diagnostici			Aumento ponderale	

* nei bambini

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi osservati dopo un sovradosaggio di levocetirizina sono principalmente associati ad effetti sul sistema nervoso centrale o ad effetti suggestivi di un effetto anticolinergico.

Gli eventi avversi riportati dopo l'assunzione di una dose almeno 5 volte superiore a quella quotidiana raccomandata sono confusione, diarrea, capogiri, affaticamento, cefalea mal di testa, malessere, midriasi, prurito, irrequietezza, sedazione, sonnolenza, stupore, tachicardia, tremore e ritenzione urinaria.

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto alla levocetirizina.

In caso di sovradosaggio si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'assunzione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antistaminici per uso sistemico, derivati piperazini, Codice ATC: R06A E09

Levocetirizina, l'enantiomero (R) di 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 ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Levocetirizina si dissocia dai recettori H1 con un'emivita di $115 \pm 38 \text{ min}$. In seguito a una somministrazione singola levocetirizina mostra un grado di occupazione dei recettori del 90% a 4 ore e del 57% a 24 ore.

Studi di farmacodinamica condotti su volontari sani hanno dimostrato che levocetirizina, , esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale ma con un dosaggio dimezzato.

L'attività farmacodinamica della 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 ha determinato una significativa diminuzione della formazione di pomfo e arrossamento, che ha raggiunto il massimo nelle prime 12 ore ed è durata 24 ore, ($p < 0,001$) rispetto al placebo e a desloratadina.

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.

Alcuni studi in vitro (tecniche delle camere di Boyden e degli strati di cellule) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia nel derma sia nel tessuto polmonare. Levocetirizina inibisce la fase precoce della reazione allergica mediata da istamina e riduce anche la migrazione di alcune specifiche cellule infiammatorie e la liberazione di alcuni mediatori associati alla risposta allergica ritardata.

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 o rinite allergica perenne.

Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti (compresi 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 e al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata significativamente più potente dal punto di vista clinico e statistico rispetto al placebo 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.

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

In uno studio clinico controllato con placebo che ha incluso 166 pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, 85 pazienti sono stati trattati con placebo e 81 pazienti con levocetirizina 5 mg una volta al giorno per sei settimane. Il risultato del trattamento con levocetirizina è stato una

diminuzione significativa dell'intensità del prurito durante la prima settimana e durante il periodo di trattamento rispetto al placebo. Levocetirizina, in confronto al placebo, ha inoltre prodotto un significativo miglioramento della qualità della vita correlata alla salute, ha inoltre prodotto un significativo miglioramento della qualità della vita correlata alla salute, valutata sulla base del Dermatology Life Quality Index.

Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

Levocetirizina 5 mg fornisce un modello di inibizione di pomfo e arrossamento indotti da istamina simile a quello di cetirizina 10 mg. Per quanto riguarda cetirizina, la sua azione sulle reazioni cutanee indotte da istamina è fuori fase rispetto alle concentrazioni plasmatiche.

L'ECG non mostra effetti rilevanti di levocetirizina sull'intervallo QT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della levocetirizina è lineare con la dose e indipendente dal tempo, con una bassa variabilità interindividuale. Il profilo farmacocinetico è lo stesso quando fornito 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. I livelli di steady state vengono raggiunti dopo due giorni di trattamento. A seguito di somministrazione singola e ripetuta di 5 mg una volta al giorno, mediamente si raggiungono rispettivamente picchi di concentrazione di 270 ng/ml e 308 ng/ml. Il grado di assorbimento non dipende dalla dose e non viene modificato dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione di picco viene ridotta e ritardata.

Distribuzione:

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo, o riguardanti il passaggio della levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nei ratti e nei cani i livelli tissutali più elevati si trovano nel fegato e nei reni, i più bassi a livello del sistema nervoso centrale.

Levocetirizina si lega alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione risulta di 0,4 l/kg.

Biotrasformazione

Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si prevede che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o all'assunzione concomitante 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 l'ossidazione aromatica coinvolge 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 a quelle di picco che si aggiungono 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 di $7,9 \pm 1,9$ ore. Il valore medio della clearance totale apparente è 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale di 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 solo il 12,9% della dose. Levocetirizina viene escreta sia per filtrazione glomerulare sia per secrezione tubolare attiva.

Compromissione renale

La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Si raccomanda pertanto di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina in base alla clearance della creatinina nei pazienti con compromissione della funzione renale moderata o grave. Nei soggetti con anuria da insufficienza renale allo stadio terminale la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, della tossicità in caso di ripetute ripetuta somministrazione, della genotossicità, potenziale cancerogeno, della tossicità riproduttiva.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il farmaco nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC:Al o in OPA/Al/PVC:Al

Dimensioni delle confezioni:

Blister contenenti 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 o 120 compresse

Blister monodose contenente: 30x1 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH Graf-Arco Strasse 3, 89079 – Ulm (Germania).

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

039666019/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666021/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666033/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666045/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666058/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666060/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666072/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666084/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666096/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 40 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666108/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666110/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666122/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666134/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 70 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666146/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666159/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666161/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666173/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666185/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039666197/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666209/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

039666211/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666223/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666235/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666247/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666250/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666262/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666274/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 40 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666286/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666298/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666300/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666312/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 70 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666324/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666336/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666348/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666351/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
039666363/M - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 1794/2010 del 05.07.2010-GU 166 del 19.07.2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2010

Agenzia Italiana del Farmaco