

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levocetirizina Krka 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: 88,63 mg di lattosio/compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse sono bianche, rotonde, biconvesse, rivestite con film con i bordi smussati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa rinite allergica persistente) e dell'orticaria in adulti e bambini di 6 anni di età e oltre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti di età uguale e superiore ai 12 anni

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

Anziani

Nei pazienti anziani con compromissione renale da lieve a moderata si raccomanda l'aggiustamento della dose giornaliera (vedere di seguito Compromissione renale).

Compromissione renale

Gli intervalli di dose devono essere individualizzati secondo la funzionalità renale. Riferirsi alla tabella seguente e aggiustare la dose come indicato. Per utilizzare questa tabella di dosaggio, è necessaria una valutazione della clearance della creatinina del paziente (CL_{CR}) in ml/min. La CL_{CR} (ml/min) può essere valutata in base alla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

$$CL_{CR} = \frac{[140 - \text{età(anni)}] \times \text{peso corporeo (kg)}}{(\times 0,85 \text{ per le donne})}$$

72 × creatinina sierica (mg/dl)

Aggiustamenti di dose nei pazienti con funzione renale compromessa:

<i>Gruppo</i>	<i>Clearance della creatinina (ml/min)</i>	<i>Dosaggio e Frequenza</i>
Funzione renale normale	≥80	1 compressa una volta al giorno
Compromissione renale lieve	50-79	1 compressa una volta al giorno
Compromissione renale moderata	30-49	1 compressa una volta ogni 2 giorni
Compromissione renale grave	<30	1 compressa una volta ogni 3 giorni
Malattia renale allo stadio terminale - pazienti sottoposti a dialisi	<10-	Controindicato

Nei pazienti pediatrici che soffrono di compromissione renale, la dose dovrà essere aggiustata su base individuale tenendo in considerazione la clearance renale del paziente e il suo peso corporeo. Non ci sono dati specifici per i bambini con compromissione renale.

Compromissione epatica:

Nei pazienti unicamente con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento di dose. Nei pazienti con compromissione epatica e renale si raccomanda l'aggiustamento di dose (vedere sopra: Compromissione renale).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni:

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

Per i bambini di età compresa tra i 2 e i 6 anni non è possibile alcun aggiustamento della dose con la formulazione in compresse rivestite con film. Si raccomanda l'uso della formulazione pediatrica di levocetirizina.

Modo di somministrazione

La compressa rivestita con film deve essere assunta per via orale, ingerita intera con un liquido e può essere assunta con o senza cibo. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera in una singola somministrazione.

Durata della terapia

La rinite allergica intermittente (sperimentata per meno di 4 giorni a settimana o per meno di 4 settimane l'anno) deve essere trattata in base alla patologia e alla sua anamnesi; la terapia può essere interrotta una volta che i sintomi sono scomparsi e può essere ripresa quando ricompaiono i sintomi. In caso di rinite allergica persistente (sintomi sperimentati per più di 4 giorni a settimana e per più di 4 settimane l'anno), durante il periodo di esposizione agli allergeni al paziente può essere proposto il trattamento continuato.

E' disponibile esperienza clinica con l'uso della levocetirizina per un periodo di trattamento di almeno 6 mesi. Per l'orticaria cronica e la rinite allergica cronica è disponibile esperienza clinica con l'uso di cetirizina (racemato) fino ad 1 anno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla levocetirizina, alla cetirizina, all'idrossizina, ad ogni altro derivato della piperazina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione renale grave con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda cautela per la concomitante assunzione di alcool (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela in pazienti con fattori di predisposizione alla ritenzione urinaria (ad es. lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) poiché la levocetirizina può aumentare il rischio di tensione urinaria.

Si deve prestare attenzione nei pazienti con epilessia e nei pazienti a rischio di convulsioni poiché la levocetirizina può causare un aggravamento delle convulsioni.

La risposta ai test cutanei allergici è inibita da antistaminici ed è necessario un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di eseguirli.

Il prurito può verificarsi quando la levocetirizina viene interrotta anche se questi sintomi non erano presenti prima dell'inizio del trattamento. I sintomi possono risolversi spontaneamente. In alcuni casi i sintomi possono essere intensi e possono richiedere il riavvio del trattamento. I sintomi dovrebbero risolversi quando riprende il trattamento.

Popolazione pediatrica

L'uso della formulazione in compresse rivestite con film non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni poiché questa formulazione non consente un adeguato aggiustamento della dose. Si raccomanda l'uso di una formulazione pediatrica di levocetirizina.

Questo prodotto contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit totale di lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (né studi con gli induttori di CYP3A4). Gli studi con il composto racemato cetirizina hanno dimostrato che non c'erano interazioni avverse clinicamente rilevanti (con antipirina, azitromicina, cimetidina, diazepam, eritromicina, glipizide, ketoconazolo e pseudoefedrina). In uno studio a dosi multiple con teofillina (400 mg una volta al giorno) è stata osservata una lieve riduzione della clearance di cetirizina (16%); mentre la tendenza della teofillina non era alterata dalla somministrazione concomitante di cetirizina. In uno studio a dosi multiple con ritonavir (600 mg due volte al giorno) e cetirizina (10 mg al giorno), l'entità dell'esposizione a cetirizina è aumentata di circa il 40% mentre la disposizione di ritonavir è stata lievemente alterata (-11%) in seguito alla somministrazione concomitante di cetirizina.

L'entità dell'assorbimento della levocetirizina non viene ridotta dal cibo, anche se la velocità di assorbimento è ridotta.

Nei pazienti sensibili la somministrazione concomitante di cetirizina o levocetirizina e alcool o altri depressori del SNC può causare un aumento della riduzione dello stato di vigilanza e la compromissione delle prestazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La quantità di dati sull'uso della levocetirizina in donne in gravidanza è assente o limitata (meno di 300 esiti di gravidanza). Tuttavia, per la cetirizina, la forma racemica della levocetirizina, c'è un elevato numero di dati (più di 1000 esiti di gravidanza) su donne in gravidanza che non indicano alcuna tossicità o malformazione fetale/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Può essere considerato durante la gravidanza l'uso di levocetirizina, se necessario.

Allattamento

E' stato dimostrato che la cetirizina, la forma racemica della levocetirizina, viene escreta nel latte umano. Pertanto, è possibile l'escrezione della levocetirizina nel latte umano. Le reazioni avverse associate alla levocetirizina possono essere osservate nei bambini allattati. Pertanto deve essere prestata cautela quando si prescrive la levocetirizina alle donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla levocetirizina.

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

Studi clinici comparativi non hanno rivelato alcuna evidenza che la levocetirizina alle dosi raccomandate comprometta la prontezza mentale, la reattività e la capacità di guidare. Tuttavia, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento e astenia durante la terapia con levocetirizina. Pertanto, i pazienti che intendono guidare, intraprendere attività potenzialmente pericolose e usare macchinari devono tener conto della risposta individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età

Negli studi terapeutici su donne e uomini di età compresa tra i 12 e i 71 anni, il 15,1% dei pazienti nel gruppo della levocetirizina 5 mg ha avuto almeno una reazione avversa rispetto all'11,3% nel gruppo placebo. Il 91,6% di queste reazioni avverse al farmaco sono da lievi a moderate.

Negli studi terapeutici, la percentuale di abbandono della terapia a causa delle reazioni avverse era dell'1,0% (9/935) con levocetirizina 5 mg e 1,8% (14/771) con il placebo.

Studi clinici terapeutici con levocetirizina hanno incluso 935 soggetti esposti al farmaco alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Da questo gruppo, con levocetirizina 5 mg o placebo è stata riferita la seguente incidenza di reazioni avverse al farmaco in percentuali pari o superiori all'1% (comune: $\geq 1/100$,

<1/10):

Preferred Term (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Mal di testa	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 ulteriori incidenze di reazioni avverse non comuni (non comuni: $\geq 1/1000$, $< 1/100$) simili a astenia o dolore addominale.

L'incidenza delle reazioni avverse di tipo sedativo al farmaco quali sonnolenza, affaticamento e astenia sono state complessivamente più comuni (8,1%) con levocetirizina 5 mg rispetto al 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 ad una dose rispettivamente di 1,25 mg al giorno per 2 settimane e 1,25 mg due volte al giorno. E' stata riportata la seguente incidenza di reazioni avverse dell'1% o maggiore sotto levocetirizina o placebo.

Classificazione per sistemi ed organi terminologia	Placebo (n = 83)	Levocetirizina (n = 159)
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	0	3 (1,9%)
Vomito	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Costipazione	0	2 (1,3%)
Patologie del sistema nervosa		
Sonnolenza	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Patologie psichiatriche		
Disturbi del sonno	0	2 (1-3%)

Nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, sono stati eseguiti studi controllati a doppio cieco con placebo nei quali 243 bambini sono stati trattati con 5 mg di levocetirizina al giorno per un periodo variabile compreso tra meno di 1 settimana e 13 settimane. E' stata riportata la seguente incidenza di reazioni avverse dell'1% o maggiore sotto levocetirizina o placebo.

Terminologia	Placebo (n = 240)	Levocetirizina 5 mg (n = 243)
Mal di testa	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Sonnolenza	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Esperienza post-marketing:

Le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing vengono classificate per Classi di Sistemi e Organi e per frequenza. La frequenza viene definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); molto raro ($< 1/10,000$), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità, inclusa anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	aggressione, agitazione, allucinazioni, depressione, insonnia, ideazione suicidaria, incubi
Patologie del sistema nervoso	convulsioni, parestesia, capogiro, sincope, tremore, disgeusia
Patologie dell'occhio	disturbi visivi, visione offuscata, oculorotazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	vertigini
Patologie cardiache	palpitazioni, tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito, diarrea
Patologie epatobiliari	epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	edema angioneurotico, eruzione da farmaco fisso, prurito, rash cutaneo, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	disuria, ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema
Esami diagnostici	aumento di peso, test anomali della funzionalità epatica

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dopo la sospensione della levocetirizina, è stato segnalato prurito.

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi di sovradosaggio possono includere sonnolenza negli adulti. Nei bambini possono verificarsi inizialmente agitazione e irrequietezza seguita da sonnolenza.

Gestione dei sovradosaggi

Non esiste un antidoto noto alla levocetirizina.

In caso di sovradosaggio si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. Dopo ingestione a breve termine del medicinale può essere presa in considerazione la lavanda gastrica. La levocetirizina non viene rimossa in maniera efficace dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

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

Studi di legame hanno rivelato che nell'uomo la levocetirizina ha elevata affinità per i recettori H1 ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). La levocetirizina ha un'affinità 2 volte superiore a quella della cetirizina ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). La levocetirizina si dissocia dai recettori H1 con un'emivita di $115 \pm 38 \text{ min}$.

Dopo singola somministrazione, la levocetirizina mostra un'occupazione del recettore del 90% a 4 ore e del 57% a 24 ore.

Studi di farmacodinamica su volontari sani dimostrano che, a metà della dose, la levocetirizina ha attività paragonabile a quella della cetirizina, sia nella pelle che nel naso.

Effetti farmacodinamici

L'attività farmacodinamica di levocetirizina è stata studiata in studi clinici controllati, randomizzati.

In uno studio che confrontava gli effetti di levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg e placebo sulla formazione di piaghe e eruzioni istamino-indotte, il trattamento levocetirizina ha significativamente diminuito la formazione di piaghe e eruzioni che erano maggiori nelle prime 12 ore e duravano per 24 ore, ($p < 0.001$) rispetto al placebo e desloratadina.

L'insorgenza dell'azione di levocetirizina 5 mg nel controllo dei sintomi indotti da polline è stata osservata ad 1 ora dopo l'assunzione del farmaco in studi controllati con placebo nel modello della challenge chamber per gli allergeni.

Studi *in vitro* (camere di Boyden e tecniche degli strati cellulari) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale eosinofila eotassina-indotta attraverso le cellule del derma e dei polmoni. Uno studio sperimentale di farmacodinamica *in vivo* (tecnica skin chamber) ha mostrato tre effetti inibitori principali della levocetirizina 5 mg nelle prime 6 ore della reazione indotta da polline, rispetto al placebo in 14 pazienti adulti: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e una riduzione del reclutamento eosinofilo.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di levocetirizina è stata dimostrata in numerosi studi clinici in doppio cieco controllati con placebo condotti in pazienti adulti affetti da rinite allergica stagionale, rinite allergica perenne o rinite allergica persistente. In alcuni studi è stato dimostrato che la levocetirizina migliora in maniera significativa i sintomi della rinite allergica, inclusa l'ostruzione nasale.

Uno studio clinico della durata di 6 mesi in 551 pazienti adulti (inclusi 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti 4 giorni a settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere domestica e al polline ha dimostrato che levocetirizina 5

mg era significativamente più potente dal punto di vista clinico e statistico rispetto al placebo nel sollievo del punteggio totale dei sintomi di rinite allergica per tutta la durata dello studio senza alcuna tachifilassi. Nel corso dell'intera durata dello studio, la levocetirizina ha migliorato in maniera significativa la qualità della vita dei pazienti.

In uno studio clinico controllato con placebo che includeva 166 pazienti affetti da orticaria idiopatica cronica, 85 pazienti sono stati trattati con placebo e 81 pazienti con levocetirizina 5 mg una volta al giorno nell'arco di 6 settimane. Il trattamento con levocetirizina ha causato una significativa riduzione del prurito nella prima settimana e nel periodo totale di trattamento rispetto al placebo. La levocetirizina ha inoltre prodotto un maggior miglioramento della qualità della vita legata alla salute secondo la valutazione del Dermatology Life Quality Index rispetto al placebo.

L'orticaria idiopatica cronica è stata studiata come modello di condizioni urticanti. Poiché il rilascio di istamina è un fattore causale delle malattie urticanti, si prevede che la levocetirizina sia efficace nel dare sollievo sintomatico in altre condizioni sintomatiche, oltre all'orticaria idiopatica cronica.

Gli ECG non hanno mostrato effetti rilevanti della levocetirizina sull'intervallo QT.

Popolazione pediatrica

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

Nei bambini al di sotto dei 6 anni, la sicurezza clinica è stata determinata in numerosi studi terapeutici a breve e lungo termine:

- uno studio clinico in cui 29 bambini tra i 2 e i 6 anni di età 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 tra 1 e 5 anni di età con rinite allergica o orticaria idiopatica cronica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg due volte al giorno per 2 settimane
- uno studio clinico in cui 45 bambini tra 6 e 11 mesi di età con rinite allergica o orticaria idiopatica cronica sono stati trattati con levocetirizina 1,25 mg una volta al giorno per 2 settimane
- uno studio clinico a lungo termine (18 mesi) su 225 soggetti atopici trattati con levocetirizina tra i 12 e i 24 mesi al momento dell'inclusione

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di levocetirizina è lineare, dose- e tempo-indipendente, con bassa variabilità soggettiva. Il profilo farmacocinetico è identico quando viene somministrata come singolo enantiometro e quando viene somministrata come cetirizina. Durante il processo di assorbimento ed eliminazione non si verifica alcuna inversione chirale.

Assorbimento

La levocetirizina viene rapidamente ed ampiamente assorbita dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte 0,9 ore dopo la somministrazione. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 2 giorni. Le concentrazioni massime sono di solito 270 ng/ml e 308 ng/ml rispettivamente dopo una dose singola e una dose ripetuta di 5 mg una volta al giorno. L'entità dell'assorbimento è dose-indipendente e non viene alterata dal cibo, ma la concentrazione massima viene ridotta e ritardata.

Distribuzione

Nell'uomo non sono disponibili dati sulla distribuzione nei tessuti, né sul passaggio di levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nel ratto e nel cane, i livelli tissutali più elevati vengono ritrovati nel fegato e nei reni, i più bassi nel SNC.

La levocetirizina si lega al 90% alle proteine plasmatiche. La distribuzione di levocetirizina è limitata, poiché il volume di distribuzione è dello 0,4 l/kg.

Biotrasformazione

L'entità del metabolismo della levocetirizina nell'uomo è inferiore al 14% della dose e pertanto si prevede che le differenze risultanti da polimorfismo genetico o assunzione concomitante di inibitori enzimatici siano trascurabili. La via metabolica include ossidazione aromatica, N- e O-dealchilazione e coniugazione della taurina. Le vie della dealchilazione sono mediate principalmente da CYP 3A4 mentre l'ossidazione aromatica coinvolge isoforme di CYP multiple e/o non identificate. La levocetirizina non ha avuto effetto sulle attività degli isoenzimi di CYP, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni ben al di sopra delle concentrazioni massime raggiunte in seguito a una dose orale di 5 mg.

A causa del suo scarso metabolismo e dell'assenza di potenziale di inibizione metabolica, l'interazione di levocetirizina con altri principi attivi, o viceversa, è improbabile.

Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è di $7,9 \pm 1,9$ ore. L'emivita è minore nei bambini piccoli. La clearance corporea totale apparente media è di 0,63 ml/min/kg. La via principale di escrezione della levocetirizina e dei suoi metaboliti è attraverso l'urina, per una media dell'85,4% della dose. L'escrezione tramite le feci riguarda solo il 12,9% della dose. La levocetirizina viene escreta sia attraverso filtrazione glomerulare che attraverso secrezione tubulare attiva.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La clearance corporea apparente della levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave si raccomanda di aggiustare gli intervalli di dose di levocetirizina sulla base della clearance della creatinina dei pazienti. Nei soggetti con malattia renale anurica in fase terminale la clearance corporea totale viene ridotta di circa l'80% rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina rimossa durante una procedura di emodialisi standard di 4 ore era <10%.

Popolazione pediatrica

I dati provenienti da uno studio di farmacocinetica pediatrica con la somministrazione orale di una dose singola di 5 mg di levocetirizina su 14 bambini dai 6 agli 11 anni di età con peso corporeo compreso tra 20 e 40 kg mostrano che i valori di C_{max} e AUC sono circa 2 volte maggiori di quelli riferiti in soggetti adulti sani in uno studio crociato di comparazione. La C_{max} media è stata 450 ng/ml, verificata a un tempo medio di 1,2 ore, a peso normale, la clearance corporea totale è stata maggiore del 30%, e l'emivita di eliminazione è stata più

breve del 24% in questa popolazione pediatrica rispetto agli adulti. Non sono stati condotti studi specifici di farmacocinetica in pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni. È stata condotta un'analisi retrospettiva della farmacocinetica di popolazione in 324 soggetti (181 bambini tra 1 e 5 anni, 18 bambini tra 6 e 11 anni, e 124 adulti tra 18 e 55 anni), trattati con dosi singole o multiple di levocetirizina da 1,25 a 30 mg. I dati generati da questa analisi hanno indicato che si prevede che la somministrazione di 1,25 mg una volta al giorno in bambini tra 6 mesi e 5 anni di età dia luogo a concentrazioni plasmatiche simili a quelle degli adulti trattati con 5 mg una volta al giorno.

Anziani

Nei soggetti anziani sono disponibili dati limitati di farmacocinetica. In seguito alla somministrazione orale ripetuta una volta al giorno di 30 mg di levocetirizina per 6 giorni in 9 soggetti anziani (65-74 anni di età), la clearance corporea totale è stata di circa il 33% più bassa rispetto agli adulti più giovani. È stato dimostrato che la disposizione di cetirizina racemica dipende dalla funzione renale più che dall'età. Questo risultato è applicabile anche alla levocetirizina, poiché levocetirizina e cetirizina sono escrete principalmente nelle urine. Pertanto la levocetirizina deve essere aggiustata in base alla funzione renale del paziente.

Sesso

I risultati di farmacocinetica per 77 pazienti (40 uomini, 37 donne) sono stati valutati per i potenziali effetti dipendenti dal sesso di appartenenza. L'emivita è stata leggermente più breve nelle donne ($7,08 \pm 1,72$ h) rispetto agli uomini ($8,62 \pm 1,84$ h); tuttavia, la clearance orale aggiustata in base al peso corporeo nelle donne ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) sembra essere comparabile a quella negli uomini ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Le stesse dosi giornaliere e gli stessi intervalli di dose sono applicabili a uomini e donne con funzione renale normale.

Razza

L'effetto della razza sulla levocetirizina non è stato studiato. Poiché la levocetirizina viene escreta principalmente per via renale, e non ci sono differenze sostanziali tra le razze nella clearance della creatinina, non si prevedono caratteristiche farmacocinetiche di levocetirizina differenti tra le razze. Non sono state osservate differenze legate alla razza nella cinetica della cetirizina racemica.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di levocetirizina nei soggetti con compromissione epatica non è stata testata. I pazienti con malattie epatiche croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) trattati con 10 o 20 mg di cetirizina composto racemico in dose singola hanno mostrato un aumento di 50% dell'emivita insieme a una riduzione del 40% della clearance rispetto ai soggetti sani.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'azione sulle reazioni cutanee istamino-indotte era fuori fase con le concentrazioni plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione, genotossicità e carcinogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa 6cP
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3000
Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/PVDC/Al) da 7 o 10 compresse, in una scatola.

Confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

Blister (OPA/Al/PVC/Al) con 7 o 10 compresse in una scatola.

Confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

È 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 040809016 - "5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC n. 040809028 - "5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC n. 040809030 - "5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809042 - "5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809055 - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809067 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809079 - "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809081 - "5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809093 - "5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809105 - "5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809117 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al
AIC n. 040809129 - "5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809131 - "5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809143 - "5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809156 - "5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809168 - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809170 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809182 - "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809194 - "5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809206 - "5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809218 - "5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040809220 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22/10/2011

Data del rinnovo più recente: 17/07/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO