

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levcetin 5 mg compressa rivestita con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente:

79 mg lattosio monoidrato per compressa.

Per elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore bianco, rotonda, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film 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.

Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni:

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

Anziani:

È opportuna una riduzione della dose nei pazienti anziani con compromissione renale da moderata a grave (si veda Pazienti con compromissione renale più sotto).

Bambini tra sei e dodici anni di età:

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

Bambini tra due e sei anni di età:

Per bambini dai 2 ai 6 anni non è possibile un adattamento del dosaggio con le compresse rivestite con film. Si consiglia di utilizzare una formulazione pediatrica della levocetirizina.

Neonati e bambini con età inferiore a due anni:

La somministrazione di levocetirizina non è raccomandata.

Pazienti con compromissione renale:

La frequenza dei dosaggi deve essere individualizzata in base alla funzionalità renale.

Per adattare il dosaggio si faccia riferimento alla tabella che segue.

Per utilizzare la tabella occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CLcr) del paziente espresso in ml/min. La CLcr (ml / min) può essere calcolata dalla creatinina sierica (mg /dl) utilizzando la seguente formula:

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

Adattamento del dosaggio i pazienti con compromissione renale:

Gruppo	Clearance della creatinina(ml/min)	Dose e frequenza
Normale	≥80	1 compressa una volta al giorno
Lieve	50 – 79	1 compressa una volta al giorno
Moderata	30 – 49	1 compressa una volta ogni 2 giorni
Severa	< 30	1 compressa una volta ogni 3 giorni
Malattia renale allo stadio terminale - Pazienti dializzati	< 10	Controindicato

Nei pazienti pediatrici affetti da compromissione renale, la dose dovrà essere adattata su base individuale tenendo conto della clearance renale e del peso corporeo del paziente. Non sono disponibili dati specifici relativi a bambini affetti da compromissione renale.

Pazienti con compromissione epatica:

Non è necessario un adattamento della dose nei pazienti affetti da sola compromissione epatica. Nel caso di pazienti con compromissione epatica e renale, è necessario adattare la dose (si veda Pazienti con compromissione renale più sopra).

Durata del trattamento:

La rinite allergica intermittente (sintomi presenti < 4 giorni/settimana o per meno di 4 settimane) deve essere trattata in base al disturbo e al suo corso; la terapia può essere interrotta non appena i sintomi scompaiono e ripresa quando si ripresentano. Nei casi di rinite allergica persistente (sintomi presenti > 4 giorni/settimana e con durata superiore alle 4 settimane), si può sottoporre al paziente una terapia continua per il periodo di esposizione agli allergeni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla levocetirizina, ad un qualunque derivato piperazinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti .

Levocetirizina è controindicata in pazienti con compromissione renale grave, con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

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

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Non si consiglia l'utilizzo di levocetirizina nei bambini con età inferiore a sei anni, dal momento che le attuali compresse rivestite non consentono l'adattamento della dose. Si consiglia di utilizzare una formulazione pediatrica della levocetirizina.

Non si consiglia l'utilizzo di levocetirizina nei neonati e bambini con età inferiore a due anni.

Si raccomanda cautela nell'assunzione di alcol (si veda paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni

Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina avevano dimostrato l'assenza di interazioni avverse, rilevanti dal punto di vista clinico (con pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazolo, eritromicina, azitromicina, glipizide e diazepam). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione (16%) nella clearance della cetirizina, mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione 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 depressori del SNC può causare l'insorgenza di effetti a carico del sistema nervoso centrale, sebbene sia stato dimostrato che il racemo cetirizina non potenzia gli effetti dell'alcol.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per levocetirizina non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali con cetirizina non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Si deve usare cautela nel prescrivere il trattamento a donne in gravidanza o nel periodo di allattamento.

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

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

Tuttavia, taluni pazienti in terapia con levocetirizina possono avvertire sonnolenza, affaticamento ed astenia. Pertanto i pazienti che devono guidare, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari devono tenere presente la risposta individuale al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati viene definita come segue:

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100, <1/10
Non comune	≥1/1000, <1/100
Raro	≥1/10,000, <1/1000
Molto raro	<1/10,000

Non nota

la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>				trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			ipersensibilità	Shock anafilattico
<i>Disturbi psichiatrici</i>	sonnolenza	agitazione	aggressività confusione depressione allucinazioni insonnia	tic
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	capogiro cefalea	parestesia	convulsioni disturbi di mobilità	disgeusia sincope tremori distonia discinesia
<i>Patologie dell'occhio</i>				difficoltà di messa a fuoco della vista visione annebbiata oculorotazione
<i>Patologie cardiache</i>			tachicardia	palpitazioni
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	faringite rinite*			dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Dolori addominali secchezza delle fauci nausea	diarrea		
<i>Patologie epatobiliari</i>			funzionalità epatica anomala (aumento delle transaminasi, fosfatasi alcalina, γ -GT e bilirubina)	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		prurito rash	orticaria	edema angioneurotico "eruzione fissa da farmaci
<i>Patologie renali e urinarie</i>				disuria enuresi
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	affaticamento	astenia malessere	edema	
<i>Esami diagnostici</i>			aumento di peso	

* nei bambini

4.9 Sovradosaggio

a) Sintomi

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

b) 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 deve essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antiistaminici per uso sistemico, derivato piperazinico.

Codice ATC: R06A E09.

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 ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di 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 una sola somministrazione, la levocetirizina mostra un grado di occupazione del recettore del 90% a 4 ore e del 57% a 24 ore.

Studi farmacodinamici su volontari sani hanno mostrato che, a metà della dose, la levocetirizina presenta un'attività paragonabile a quella della cetirizina, sia nella pelle che nel naso.

L'attività farmacodinamica della levocetirizina è stata analizzata in studi randomizzati e controllati:

In uno studio eseguito per confrontare gli effetti della levocetirizina da 5 mg, la desloratadina da 5 mg e un placebo su una reazione eritemato-pomfoide indotta da istamina, il trattamento con levocetirizina ha decisamente attenuato la formazione della reazione con maggiore intensità nelle prime 12 ore e una durata di 24 ore, ($p < 0,001$) rispetto al placebo e alla desloratadina.

L'inizio dell'azione della levocetirizina da 5 mg nel controllo dei sintomi da polline è stato osservato a 1 ora dall'assunzione del farmaco in studi controllati con placebo nel modello della camera di esposizione agli allergeni.

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 nelle cellule polmonari. La levocetirizina inibisce la fase iniziale mediata da istamina della reazione allergica e riduce inoltre la migrazione di alcune cellule infiammatorie e il rilascio di determinati mediatori associati alla reazione allergica seguente.

L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in numerosi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti affetti da rinite allergica stagionale o rinite allergica perenne.

La sicurezza e l'efficacia della levocetirizina nei pazienti pediatrici è stata confrontata con quelle della cetirizina e del placebo in studi clinici condotti su pazienti di età compresa fra 6 e 12 anni affetti da rinite allergica perenne. Sia la levocetirizina sia la cetirizina hanno alleviato i sintomi e migliorato la qualità della vita in misura significativa rispetto al placebo.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di levocetirizina è lineare con la dose e indipendente 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 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 SNC.

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.

Il valore medio della clearance corporea totale apparente 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.

L'escrezione media per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose.

Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva.

Compromissione 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, in base alla clearance della creatinina, nei pazienti con compromissione renale di grado moderato o severo.

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 preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali con cetirizina di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

Tre anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister di poliammide-alluminio /PVC-alluminio

Confezioni da 20 compresse

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG)
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Amburgo
Germania

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042758019 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20
COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO