RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVIORINIL 10 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato.

Eccipienti: una compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, bianca, oblunga con linea di incisione.

La compressa può essere divisa in 2 parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni Terapeutiche

LEVIORINIL è indicato negli adulti e nei bambini a partire da 6 anni di età:

- per il trattamento dei sintomi nasali e oculari della rinite allergica stagionale e perenne;

- per il trattamento sintomatico dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni: 5 mg due volte al giorno (mezza compressa due volte al giorno).

Adulti e ragazzi di età superiore ai 12 anni: 10 mg una volta al giorno (1 compressa).

Le compresse devono essere assunte con un bicchiere di liquido.

Pazienti anziani: sulla base dei dati disponibili, nei soggetti anziani con funzionalità renale normale non risulta necessaria alcuna riduzione della dose.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave: non sono disponibili dati che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la cetirizina è prevalentemente escreta per via renale (vedere paragrafo 5.2), nei casi in cui non possono essere utilizzati trattamenti alternativi, gli intervalli tra le dosi devono essere personalizzati in base alla funzionalità renale. Fare riferimento alla seguente tabella e adattare la dose come indicato. Per utilizzare tale tabella posologica, è necessario avere una stima della clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espressa in ml/min. La CL_{cr} (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

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

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio e frequenza
Normale	≥80	10 mg una volta al giorno
Lieve	50 – 79	10 mg una volta al giorno
Moderata	30 – 49	5 mg una volta al giorno
Grave	<30	5 mg una volta ogni 2 giorni
Malattia renale all'ultimo stadio – Pazienti in dialisi	<10	Controindicata

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale, l'età ed il peso corporeo del paziente.

Pazienti con insufficienza epatica: i pazienti affetti solo da insufficienza epatica non necessitano di alcun adattamento della posologia.

Pazienti con insufficienza epatica e renale: si raccomanda un adattamento della posologia (si veda sopra Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, o a qualche costituente della formulazione, all'idrossizina o a qualunque derivato della piperazina.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alle dosi terapeutiche, non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative con alcool (per livelli ematici di alcool di 0,5 g/l). Tuttavia, si raccomanda cautela in caso di assunzione concomitante di alcool.

Si raccomanda cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla ritenzione urinaria (es. lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) in quanto la cetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

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

I test cutanei per l'allergia sono inibiti dagli antistaminici ed è richiesto un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di effettuarli.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere compresse di cetirizina rivestite con film.

Uso pediatrico

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 appropriato adattamento della dose.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per il profilo famacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità della cetirizina, non sono previste interazioni con questo antistaminico. Negli studi di interazione farmaco-farmaco, in effetti, non sono state riportate né

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

interazioni farmacodinamiche né interazioni farmacocinetiche significative, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo; sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Per cetirizina sono disponibili pochissimi dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali non mostrano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. La prescrizione a donne in gravidanza deve essere effettuata con cautela.

Allattamento
Cetirizina è escreta nel latte materno a concentrazioni che rappresentano dal 25% al 90% di quelle misurate nel plasma, a seconda del tempo di campionamento dopo la somministrazione. Pertanto la prescrizione a donne che allattano deve essere effettuata con cautela.

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

Misurazioni obiettive della capacità di guidare, del tempo di addormentamento e del rendimento alla catena di montaggio non hanno dimostrato alcun effetto clinicamente rilevante alla dose raccomandata di 10 mg.

I pazienti che intendono porsi alla guida di veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose od utilizzare macchinari non devono superare la dose raccomandata e tenere conto della risposta individuale al farmaco.

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina con alcool o altre sostanze ad azione deprimente sul SNC, può causare un'ulteriore diminuzione dello stato d'allerta ed alterazione della prestazione.

4.8. Effetti indesiderati

Studi clinici hanno mostrato che la cetirizina al dosaggio raccomandato ha effetti indesiderati minori a livello del SNC, che includono sonnolenza, affaticamento, capogiri e cefalea. In qualche caso, è stata riportata stimolazione paradossa del SNC.

Benché la cetirizina sia un antagonista selettivo dei recettori H_1 periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati rari casi di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione dell'occhio e secchezza delle fauci.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento degli enzimi epatici accompagnato da bilirubina elevata, la maggior parte dei quali risolti a seguito di interruzione del trattamento con cetirizina dicloridrato.

Sperimentazioni cliniche

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco nelle quali sono stati confrontati cetirizina verso placebo o altri antistaminici al dosaggio raccomandato (10 mg al giorno per la cetirizina), per le quali sono disponibili dati quantitativi di sicurezza, sono stati trattati con cetirizina più di 3200 soggetti.

In base a questi dati, nell'ambito di sperimentazioni controllate verso placebo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all'1,0% con cetirizina 10 mg:

Reazioni avverse (WHO-ART)	**Cetirizina 10 mg (n= 3260)**	**Placebo (n= 3061)**
Organismo nel suo insieme – patologie generali		
Affaticamento	1,63%	0,95%
Patologie del sistema nervoso centrale e periferico		
Capogiri	1,10%	0,98%
Cefalea	7,42%	8,07%
Patologie del sistema gastro-intestinale		
Dolore addominale	0,98%	1,08%
Secchezza delle fauci	2,09%	0,82%
Nausea	1,07%	1,14%
Disturbi psichiatrici		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sonnolenza	9,63%	5,00%
Patologie del sistema respiratorio Faringite	 1,29%	 1,34%

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza con la cetirizina fosse più comune che con il placebo, tale evento è risultato di entità da lieve a moderata nella maggioranza dei casi. Ulteriori studi in cui sono state effettuate prove obiettive hanno dimostrato che le usuali attività quotidiane non vengono compromesse alla dose giornaliera raccomandata, nei volontari sani giovani.

Reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all' 1,0% nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni, in studi clinici controllati verso placebo sono:

Reazioni avverse **(WHO-ART)**	**Cetirizina** **(n= 1656)**	**Placebo** **(n= 1294)**
Patologie del sistema gastro-intestinale Diarrea	1,0%	0,6%
Disturbi psichiatrici Sonnolenza	1,8%	1,4%
Patologie del sistema respiratorio Rinite	1,4%	1,1%
Organismo nel suo insieme – patologie generali Affaticamento	1,0%	0,3%

<u>Esperienza post-marketing</u>

Alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici, elencati nel paragrafo precedente, vanno aggiunti i seguenti effetti indesiderati riportati nell'esperienza post-marketing.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli effetti indesiderati sono descritti secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in accordo con la frequenza definita sulla base dell'esperienza post-marketing.

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: ipersensibilità

Molto raro: shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: aumento di appetito

Disturbi psichiatrici:

Non comune: agitazione

Raro: aggressività, confusione, depressione, allucinazioni, insonnia

Molto raro: tic

Non nota: istinto suicida

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: parestesia

Raro: convulsioni

Molto raro: disgeusia, discinesia, distonia, sincope, tremore

Non nota: amnesia, compromissione della memoria

Patologie dell'occhio:

Molto raro: disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, oculorotazione

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigini

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

Raro: funzionalità epatica alterata (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ-GT e della bilirubina)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, rash

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: disuria, enuresi

Non nota: ritenzione urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: astenia, malessere

Raro: edema

Esami diagnostici:

Raro: aumento di peso

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/it/responsabili.*

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi osservati a seguito di un sovradosaggio di cetirizina sono principalmente associati ad effetti a carico del sistema nervoso centrale o ad effetti che potrebbero suggerire un'attività anticolinergica.

A seguito di assunzione di una dose pari ad almeno 5 volte la dose giornaliera raccomandata sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

confusione, diarrea, capogiri, affaticamento, cefalea, malessere, midriasi, prurito, irrequietezza, sedazione, sonnolenza, stupore, tachicardia, tremore e ritenzione urinaria.

Trattamento

Non è noto uno specifico antidoto alla cetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. A seguito di recente ingestione, si consiglia la lavanda gastrica.

Cetirizina non viene efficacemente rimossa per dialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: derivati piperazinici, codice ATC R06AE07

Cetirizina, un metabolita della idrossizina nell'uomo, è un antagonista potente e selettivo a livello dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding recettoriale in vitro non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dagli H_1.

Oltre agli effetti anti-H_1, la cetirizina esplica attività antiallergica: alla dose di 10 mg una o due volte al giorno, inibisce la fase tardiva di reclutamento degli eosinofili, nella cute e nella congiuntiva di soggetti atopici esposti ad allergeni.

Studi nei volontari sani mostrano che la cetirizina, ai dosaggi di 5 e 10 mg, inibisce in maniera pronunciata le reazioni pomfoidi ed eritematose indotte da concentrazioni molto elevate di istamina nella cute, ma la correlazione con l'efficacia non è stabilita.

In uno studio della durata di 35 giorni in bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, non è stata evidenziata tolleranza all'effetto antistaminico (soppressione di pomfi ed eritemi) di cetirizina. Dopo sospensione di un trattamento a dosi ripetute con cetirizina, la cute recupera la propria normale reattività all'istamina entro 3 giorni.

In uno studio controllato verso placebo, della durata di 6 settimane, condotto su 186 pazienti affetti da rinite allergica e concomitante asma da lieve a moderata, cetirizina alla dose di 10 mg una volta al giorno ha migliorato i sintomi della rinite senza alterare la funzione polmonare. Questo studio avvalora la sicurezza di somministrazione di cetirizina in pazienti allergici affetti da asma di grado lieve o moderato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In uno studio controllato verso placebo, cetirizina, somministrata all'elevato dosaggio giornaliero di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

E' stato dimostrato che cetirizina, al dosaggio raccomandato, migliora la qualità della vita dei pazienti con rinite allergica stagionale e perenne.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione plasmatica allo steady-state è approssimativamente 300 ng/ml ed è raggiunta entro 1,0 ±0,5 ore.

Non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni. I parametri famacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC), sono unimodali nei volontari sani.

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo, sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita. Il grado di biodisponibilità della cetirizina è simile quando viene assunta come soluzione, capsule o compresse.

Il volume apparente di distribuzione è di 0,50 l/kg. Il legame di cetirizina alle proteine plasmatiche è di 93±0,3%.

La cetirizina non modifica il legame del warfarin alle proteine plasmatiche.

La cetirizina non è soggetta ad un esteso metabolismo di primo passaggio. Circa i due terzi della dose vengono escreti immodificati nell'urina. L'emivita terminale è risultata di circa 10 ore.

La cetirizina presenta una cinetica lineare tra 5 mg e 60 mg.

Popolazioni speciali

Anziani: in 16 soggetti anziani a seguito di assunzione di una dose singola orale di 10 mg, l'emivita è aumentata di circa il 50% e la clearance è diminuita del 40% rispetto ai soggetti normali. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani sembra essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

Bambini: l'emivita della cetirizina è risultata di circa 6 ore nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, di 5 ore nei bambini tra 2 e 6 anni e ridotta a 3,1 ore nei bambini tra i 6 e i 24 mesi.

Pazienti con insufficienza renale: la farmacocinetica del farmaco nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella dei volontari sani. I pazienti con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

insufficienza renale moderata presentavano una emivita 3 volte più elevata ed una riduzione del 70% nella clearance rispetto ai volontari sani.

I pazienti in emodialisi (clearance della creatinina inferiore a 7 ml/min), a cui era stata somministrata una dose orale singola di 10 mg di cetirizina presentavano un aumento della emivita pari a tre volte ed una riduzione della clearance pari al 70% della clearance dei soggetti normali. La cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica: i pazienti con epatopatie croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) che hanno ricevuto una dose singola di 10 o 20 mg di cetirizina hanno presentato un aumento pari al 50% della emivita assieme ad una riduzione pari al 40% della clearance rispetto ai soggetti sani.

Un adeguamento della posologia è necessario nei pazienti con insufficienza epatica solo se associata ad insufficienza renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, Amido di mais, Povidone 30, Magnesio stearato, Ipromellosa 2910/5, Macrogol 6000, Talco, Titanio diossido, Simeticone emulsione SE 4.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Blister accoppiato in PVC/PVDC/alluminio

Astuccio contenente 20 compresse rivestite con film

Astuccio contenente 7 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AESCULAPIUS FARMACEUTICI S.r.l. - Via Cozzaglio, 24 - 25125 BRESCIA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse A.I.C. N° 037356019

7 compresse A.I.C. N° 037356033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Agosto 2009

Data del rinnovo più recente: *{GG mese AAAA}*

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del *{GG mese AAAA}*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVIORINIL 10 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 10 mg di cetirizina dicloridrato, una goccia di soluzione contiene 0,5 mg di cetirizina dicloridrato.

Eccipienti:

- 1 ml di soluzione contiene 1,35 mg di metilparaidrossibenzoato

- 1 ml di soluzione contiene 0,15 mg di propilparaidrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

LEVIORINIL è indicato negli adulti e nei bambini, a partire da 2 anni di età:

- per il trattamento dei sintomi nasali e oculari della rinite allergica stagionale e perenne;

- per il trattamento sintomatico dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Bambini di età compresa tra 2 e 6 anni: 2,5 mg due volte al giorno (5 gocce due volte al giorno).

Bambini di età compresa tra 6 e 12 anni: 5 mg due volte al giorno (10 gocce due volte al giorno).

Adulti e ragazzi di età superiore ai 12 anni: 10 mg una volta al giorno (20 gocce).

Le gocce devono essere depositate su un cucchiaio o diluite in acqua e assunte per via orale. Se si utilizza la diluizione, si deve considerare che il volume di acqua aggiunto alle gocce deve essere in quantità tale da poter essere assunto dal paziente, specialmente per la somministrazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

pediatrica. La soluzione diluita deve essere somministrata immediatamente.

Pazienti anziani: sulla base dei dati disponibili, nei soggetti anziani con funzionalità renale normale non risulta necessaria alcuna riduzione della dose.

Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave: non sono disponibili dati che documentino il rapporto efficacia/sicurezza nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la cetirizina è prevalentemente escreta per via renale (vedere paragrafo 5.2), nei casi in cui non possono essere utilizzati trattamenti alternativi, gli intervalli tra le dosi devono essere personalizzati in base alla funzionalità renale. Fare riferimento alla seguente tabella e adattare la dose come indicato. Per utilizzare tale tabella posologica, è necessario avere una stima della clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espressa in ml/min. La CL_{cr} (ml/min) può essere ricavata partendo dal valore della creatinina sierica (mg/dl) usando la seguente formula:

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

Adattamento della posologia per adulti con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio e frequenza
Normale	≥80	10 mg una volta al giorno
Lieve	50 – 79	10 mg una volta al giorno
Moderata	30 – 49	5 mg una volta al giorno
Grave	<30	5 mg una volta ogni 2 giorni
Malattia renale all'ultimo	<10	Controindicata

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

stadio – Pazienti in dialisi	

Nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale, l'età e il peso corporeo del paziente.

Pazienti con insufficienza epatica: i pazienti affetti solo da insufficienza epatica non necessitano di alcun adattamento della posologia.

Pazienti con insufficienza epatica e renale: si raccomanda un adattamento della posologia (si veda sopra Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, o a qualche costituente della formulazione, all'idrossizina o a qualunque derivato della piperazina.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alle dosi terapeutiche, non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative con alcool (per livelli ematici di alcool di 0,5 g/l). Tuttavia, si raccomanda cautela in caso di assunzione concomitante di alcool.

Si raccomanda cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla ritenzione urinaria (es. lesione del midollo spinale, iperplasia prostatica) in quanto la cetirizina può aumentare il rischio di ritenzione urinaria.

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

Il metilparaidrossibenzoato e il propilparaidrossibenzoato possono causare reazioni allergiche (talora ritardate).

I test cutanei per l'allergia sono inibiti dagli antistaminici ed è richiesto un periodo di wash-out (di 3 giorni) prima di effettuarli.

Uso pediatrico

L'uso del prodotto non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Per il profilo famacocinetico, farmacodinamico e di tollerabilità della cetirizina, non sono previste interazioni con questo antistaminico. Negli

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

studi di interazione farmaco-farmaco, in effetti, non sono state riportate né interazioni farmacodinamiche né interazioni farmacocinetiche significative, in particolare con pseudoefedrina o teofillina (400 mg/die).

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo, sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Per cetirizina sono disponibili pochissimi dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali non mostrano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. La prescrizione a donne in gravidanza deve essere effettuata con cautela.

Allattamento
Cetirizina è escreta nel latte materno a concentrazioni che rappresentano dal 25% al 90% di quelle misurate nel plasma, a seconda del tempo di campionamento dopo la somministrazione. Pertanto la prescrizione a donne che allattano deve essere effettuata con cautela.

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

Misurazioni obiettive della capacità di guidare, del tempo di addormentamento e del rendimento alla catena di montaggio non hanno dimostrato alcun effetto clinicamente rilevante alla dose raccomandata di 10 mg.

I pazienti che intendono porsi alla guida di veicoli, intraprendere attività potenzialmente pericolose od utilizzare macchinari non devono superare la dose raccomandata e tenere conto della risposta individuale al farmaco.

In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina con alcool o altre sostanze ad azione deprimente sul SNC, può causare un'ulteriore diminuzione dello stato d'allerta ed alterazione della prestazione.

4.8. Effetti indesiderati

Studi clinici hanno mostrato che la cetirizina al dosaggio raccomandato ha effetti indesiderati minori a livello del SNC, che includono sonnolenza, affaticamento, capogiri e cefalea. In qualche caso, è stata riportata stimolazione paradossa del SNC.

Benché la cetirizina sia un antagonista selettivo dei recettori H_1 periferici e sia relativamente priva di attività anticolinergica, sono stati segnalati rari casi di difficoltà nella minzione, disturbi dell'accomodazione dell'occhio e secchezza delle fauci.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono stati segnalati casi di funzionalità epatica anomala con innalzamento degli enzimi epatici accompagnato da bilirubina elevata, nella maggior parte dei quali risolti a seguito di interruzione del trattamento con cetirizina dicloridrato.

Sperimentazioni cliniche

Nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco nelle quali sono stati confrontati cetirizina verso placebo o altri antistaminici al dosaggio raccomandato (10 mg al giorno per la cetirizina), per le quali sono disponibili dati quantitativi di sicurezza, sono stati trattati con cetirizina più di 3200 soggetti.

In base a questi dati, nell'ambito di sperimentazioni controllate verso placebo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all'1,0% con cetirizina 10 mg:

Reazioni avverse (WHO-ART)	**Cetirizina 10 mg (n= 3260)**	**Placebo (n= 3061)**
Organismo nel suo insieme – patologie generali		
Affaticamento	1,63%	0,95%
Patologie del sistema nervoso centrale e periferico		
Capogiri	1,10%	0,98%
Cefalea	7,42%	8,07%
Patologie del sistema gastro-intestinale		
Dolore addominale	0,98%	1,08%
Secchezza delle fauci	2,09%	0,82%
Nausea	1,07%	1,14%
Disturbi psichiatrici		
Sonnolenza	9,63%	5,00%

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie del sistema respiratorio Faringite	1,29%	1,34%

Sebbene statisticamente l'incidenza della sonnolenza con la cetirizina fosse più comune che con il placebo, tale evento è risultato di entità da lieve a moderata nella maggioranza dei casi. Ulteriori studi in cui sono state effettuate prove obiettive hanno dimostrato che le usuali attività quotidiane non vengono compromesse alla dose giornaliera raccomandata, nei volontari sani giovani.

Reazioni avverse con una incidenza pari o superiore all' 1,0% nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni, in studi clinici controllati verso placebo, sono:

Reazioni avverse **(WHO-ART)**	**Cetirizina** **(n= 1656)**	**Placebo** **(n= 1294)**
Patologie del sistema gastro-intestinale Diarrea	1,0%	0,6%
Disturbi psichiatrici Sonnolenza	1,8%	1,4%
Patologie del sistema respiratorio Rinite	1,4%	1,1%
Organismo nel suo insieme – patologie generali Affaticamento	1,0%	0,3%

<u>Esperienza post-marketing</u>

Alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici, elencati nel paragrafo precedente, vanno aggiunti i seguenti effetti indesiderati riportati nell'esperienza post-marketing.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gli effetti indesiderati sono descritti secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in accordo con la frequenza definita sulla base dell'esperienza post-marketing.

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: ipersensibilità

Molto raro: shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: aumento di appetito

Disturbi psichiatrici:

Non comune: agitazione

Raro: aggressività, confusione, depressione, allucinazioni, insonnia

Molto raro: tic

Non nota: istinto suicida

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: parestesia

Raro: convulsioni

Molto raro: disgeusia, discinesia, distonia, sincope, tremore

Non nota: amnesia, compromissione della memoria

Patologie dell'occhio:

Molto raro: disturbo dell'accomodazione, visione offuscata, oculorotazione

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: vertigini

Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali:

Non comune: diarrea

Patologie epatobiliari:

Raro: funzionalità epatica alterata (innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ-GT e della bilirubina)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, rash

Raro: orticaria

Molto raro: edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: disuria, enuresi

Non nota: ritenzione urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: astenia, malessere

Raro: edema

Esami diagnostici:

Raro: aumento di peso

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/it/responsabili.*

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi osservati a seguito di un sovradosaggio di cetirizina sono principalmente associati ad effetti a carico del sistema nervoso centrale o ad effetti che potrebbero suggerire un'attività anticolinergica.

A seguito di assunzione di una dose pari ad almeno 5 volte la dose giornaliera raccomandata sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

confusione, diarrea, capogiri, affaticamento, cefalea, malessere, midriasi, prurito, irrequietezza, sedazione, sonnolenza, stupore, tachicardia, tremore e ritenzione urinaria.

Trattamento

Non è noto uno specifico antidoto alla cetirizina.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. A seguito di recente ingestione, si consiglia la lavanda gastrica.

Cetirizina non viene efficacemente rimossa per dialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: derivati piperazinici, codice ATC R06AE07

Cetirizina, un metabolita della idrossizina nell'uomo, è un antagonista potente e selettivo a livello dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding recettoriale in vitro non hanno evidenziato alcuna affinità misurabile per altri recettori diversi dagli H_1.

Oltre all' effetto anti-H_1, la cetirizina esplica attività antiallergica: alla dose di 10 mg una o due volte al giorno, inibisce la fase tardiva di reclutamento degli eosinofili, nella cute e nella congiuntiva di soggetti atopici esposti ad allergeni.

Studi nei volontari sani mostrano che la cetirizina, ai dosaggi di 5 e 10 mg, inibisce in maniera pronunciata le reazioni pomfoidi ed eritematose indotte da concentrazioni molto elevate di istamina nella cute, ma la correlazione con l'efficacia non è stabilita.

In uno studio della durata di 35 giorni in bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, non è stata evidenziata tolleranza all'effetto antistaminico (soppressione di pomfi ed eritemi) di cetirizina. Dopo sospensione di un trattamento a dosi ripetute con cetirizina, la cute recupera la propria normale reattività all'istamina entro 3 giorni.

In uno studio controllato verso placebo, della durata di 6 settimane, condotto su 186 pazienti affetti da rinite allergica e concomitante asma da lieve a moderata, cetirizina alla dose di 10 mg una volta al giorno ha migliorato i sintomi della rinite senza alterare la funzione polmonare. Questo studio avvalora la sicurezza di somministrazione di cetirizina in pazienti allergici affetti da asma di grado lieve o moderato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In uno studio controllato verso placebo, cetirizina, somministrata all'elevato dosaggio giornaliero di 60 mg per sette giorni, non ha causato un prolungamento statisticamente significativo dell'intervallo QT.

E' stato dimostrato che cetirizina, al dosaggio raccomandato, migliora la qualità della vita dei pazienti con rinite allergica stagionale e perenne.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione plasmatica allo steady-state è approssimativamente 300 ng/ml ed è raggiunta entro 1,0 ±0,5 ore.

Non è stato osservato alcun accumulo in seguito a dosi giornaliere di 10 mg di cetirizina per 10 giorni. I parametri famacocinetici di distribuzione, quali il picco plasmatico (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC), sono unimodali nei volontari sani.

Il grado di assorbimento della cetirizina non viene ridotto dall'assunzione di cibo, sebbene la percentuale di assorbimento sia diminuita. Il grado di biodisponibilità della cetirizina è simile quando viene assunta come soluzione, capsule o compresse.

Il volume apparente di distribuzione è di 0,50 l/kg. Il legame di cetirizina alle proteine plasmatiche è di 93 ±0,3%.

La cetirizina non modifica il legame del warfarin alle proteine plasmatiche.

La cetirizina non è soggetta ad un esteso metabolismo di primo passaggio. Circa i due terzi della dose vengono escreti immodificati nell'urina. L'emivita terminale è risultata di circa 10 ore.

La cetirizina presenta una cinetica lineare tra 5 mg e 60 mg.

Popolazioni speciali

Anziani: in 16 soggetti anziani a seguito di assunzione di una dose singola orale di 10 mg, l'emivita è aumentata di circa il 50% e la clearance è diminuita del 40% rispetto ai soggetti normali. La riduzione della clearance della cetirizina in questi volontari anziani sembra essere in relazione alla riduzione della funzionalità renale.

Bambini: l'emivita della cetirizina è risultata di circa 6 ore nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, di 5 ore nei bambini tra 2 e 6 anni e ridotta a 3,1 ore nei bambini tra i 6 e i 24 mesi.

Pazienti con insufficienza renale: la farmacocinetica del farmaco nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina superiore ai 40 ml/min) è risultata simile a quella dei volontari sani. I pazienti con insufficienza renale moderata presentavano una emivita 3 volte più elevata ed una riduzione del 70% nella clearance rispetto ai volontari sani.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I pazienti in emodialisi (clearance della creatinina inferiore a 7 ml/min) a cui era stata somministrata una dose orale singola di 10 mg di cetirizina, presentavano un aumento della emivita pari a tre volte ed una riduzione della clearance pari al 70% della clearance dei soggetti normali. La cetirizina è eliminata in bassa quantità per emodialisi. Un adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedi paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica: i pazienti con epatopatie croniche (cirrosi epatocellulare, colestatica e biliare) che hanno ricevuto una dose singola di 10 o 20 mg di cetirizina hanno presentato un aumento pari al 50% della emivita assieme ad una riduzione pari al 40% della clearance rispetto ai soggetti sani.

Un adeguamento della posologia è necessario nei pazienti con insufficienza epatica solo se associata ad insufficienza renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

- Glicerolo 85%
- Propilenglicole
- Saccarina sodica
- Metile paraidrossibenzoato (E 218)
- Propile paraidrossibenzoato (E 216)
- Sodio acetato
- Acido acetico glaciale
- Acqua depurata

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Utilizzare il prodotto entro 6 mesi dalla prima apertura del flacone, il prodotto eccedente deve essere eliminato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato da 20 ml di soluzione dotato di contagocce.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AESCULAPIUS FARMACEUTICI S.r.l. - Via Cozzaglio, 24 - 25125 BRESCIA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 20 ml A.I.C. n° 037356021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Agosto 2009

Data del rinnovo più recente: *{GG mese AAAA}*

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del *{GG mese AAAA}*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).