

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xazal 0,5 mg/ml solución oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 0,5 mg de levocetirizina dihidrocloruro.

Excipientes con efecto conocido

0,675 mg de parahidroxibenzoato de metilo/ml

0,075 mg de parahidroxibenzoato de propilo/ml

0,4 g de maltitol líquido/ml

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Composición cualitativa y cuantitativa

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Xazal 0,5 mg/ml solución oral está indicada en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica (incluyendo la rinitis alérgica persistente) y de la urticaria en adultos y niños a partir de 2 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

La dosis diaria recomendada es de 5 mg (10 ml de solución).

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda ajustar la dosis en ancianos con insuficiencia renal de moderada a grave (ver más abajo Insuficiencia renal).

Insuficiencia renal

Los intervalos de dosificación se deberán individualizar de acuerdo con la función renal. Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis según proceda. Para utilizar esta tabla de dosificación, es preciso

disponer de una estimación del aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) del paciente, en ml/min. El valor de CL_{cr} (en ml/min) se puede estimar a partir de la determinación de creatinina en suero (mg/dl) mediante la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - edad(años)] \times peso(kg)}{72 \times creatinina \text{ en suero (mg/dl)}} (x 0,85 \text{ para mujeres})$$

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	5 mg una vez al día
Leve	50 – 79	5 mg una vez al día
Moderada	30 – 49	5 mg una vez cada 2 días
Grave	< 30	5 mg una vez cada 3 días
Enfermedad renal terminal – pacientes que precisan diálisis	< 10	Contraindicado

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, la dosis deberá ajustarse de modo individual en cada caso teniendo en cuenta el aclaramiento renal del paciente y su peso. No hay datos específicos para niños con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes que sólo tengan insuficiencia hepática. Sí se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal y hepática (ver más arriba Insuficiencia renal).

Población pediátrica

Niños de 6 a 12 años:

La dosis diaria recomendada es de 5 mg (10 ml de solución).

Niños de 2 a 6 años:

La dosis diaria recomendada es de 2,5 mg administrada en dos tomas de 1,25 mg (2,5 ml de solución dos veces al día).

Aunque existen algunos datos clínicos disponibles en niños de 6 meses a 12 años (ver sección 4.8, 5.1 y 5.2), no son suficientes para avalar la administración de levocetirizina a lactantes (28 días a 23 meses) (ver sección 4.4).

Forma de administración

En el envase se incluye una jeringa oral. Medir el volumen apropiado de solución oral con la jeringa, y verter en una cuchara o en un vaso de agua. La solución oral se debe administrar por vía oral inmediatamente después de la dilución, y se puede tomar con o sin alimento.

Duración del tratamiento:

La rinitis alérgica intermitente (síntomas experimentados durante menos de cuatro días a la semana o durante menos de cuatro semanas al año) ha de tratarse acorde con la enfermedad y su historia; puede interrumpirse el tratamiento una vez los síntomas hayan desaparecido y puede reanudarse de nuevo cuando los síntomas reaparezcan. En el caso de rinitis alérgica persistente (síntomas experimentados durante más de cuatro días a la semana o durante más de cuatro semanas al año) se puede proponer un tratamiento continuo al paciente durante el periodo de exposición a los alérgenos. Existe experiencia clínica con el uso de levocetirizina durante periodos de tratamiento de al menos 6 meses. En urticaria crónica y rinitis alérgica crónica existe experiencia clínica de hasta un año con el uso de cetirizina (compuesto racémico).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a cetirizina, a hidroxicina, a cualquier otro derivado piperazínico o a alguno de los demás excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda precaución con la ingesta simultánea de alcohol (ver sección 4.5).

Xazal puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo.

Se debe tener precaución en pacientes con epilepsia y en pacientes con riesgo de convulsión, ya que levocetirizina puede agravar las crisis.

Xazal contiene maltitol líquido.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Se debe tener precaución en pacientes con factores de predisposición a la retención urinaria (ej. lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática) ya que levocetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

Los antihistamínicos inhiben la respuesta a las pruebas cutáneas de alergia y se requiere un periodo de lavado (de 3 días) antes de su realización.

Puede aparecer prurito cuando se interrumpe el tratamiento con levocetirizina, incluso cuando estos síntomas no estaban presentes al inicio del tratamiento. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas suelen desaparecer cuando se reinicia el tratamiento.

Población pediátrica

Aunque existen algunos datos clínicos disponibles en niños de 6 meses a 12 años (ver sección 4.8, 5.1 y 5.2), no son suficientes para avalar la administración de levocetirizina a lactantes (28 días a 23 meses).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado ensayos de interacción con levocetirizina (incluyendo ensayos con inductores del CYP 3A4); ensayos realizados con el compuesto racémico cetirizina han demostrado que no hay interacciones adversas clínicamente relevantes (con antipirina, azitromicina, cimetidina, diazepam, eritromicina, glipizida, ketoconazol y pseudoefedrina). En un ensayo de dosis múltiples con teofilina (400 mg una vez al día) se observó una ligera disminución (16%) en el aclaramiento de cetirizina, mientras que la disposición de teofilina no se alteró con la administración concomitante de cetirizina.

En un estudio de dosis múltiple de ritonavir (600 mg dos veces al día) y cetirizina (10 mg diarios), el grado de exposición a cetirizina se incrementó en un 40%, mientras que la disposición de ritonavir se modificó ligeramente (- 11%) tras la administración concomitante de cetirizina.

La absorción de levocetirizina no se reduce con los alimentos, pero la velocidad de absorción sí disminuye.

En pacientes sensibles la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC puede producir una reducción adicional de la capacidad de atención y disminución del rendimiento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de levocetirizina en mujeres embarazadas. Sin embargo, para cetirizina, compuesto racémico de levocetirizina, existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

En casos necesarios, se puede considerar el uso de levocetirizina durante el embarazo.

Lactancia

Cetirizina, compuesto racémico de levocetirizina, se excreta en humanos. Por lo tanto, la excreción de levocetirizina en leche materna es probable. Se pueden observar reacciones adversas en lactantes asociadas con el uso de levocetirizina. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir levocetirizina a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles de levocetirizina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ensayos clínicos comparativos no han mostrado evidencias de que levocetirizina, produzca alteraciones de la atención, de la capacidad de reacción y de la habilidad para conducir a la dosis recomendada.

Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, fatiga y astenia durante su tratamiento con levocetirizina. Por lo tanto, los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta su respuesta al fármaco.

4.8. Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

En los ensayos terapéuticos realizados en hombres y mujeres de 12 a 71 años, el 15,1% de los pacientes del grupo tratado con 5 mg de levocetirizina presentaron al menos una reacción adversa en comparación con el 11,3% de los pacientes del grupo tratado con placebo. El 91,6 % de esas reacciones adversas al fármaco fueron entre leves y moderadas.

En los ensayos terapéuticos, la tasa de abandono debida a acontecimientos adversos fue de 1,0% (9/935) con 5 mg de levocetirizina y de 1,8%, (14/771) con placebo.

Los ensayos clínicos terapéuticos con levocetirizina incluyeron a 935 pacientes, que recibieron la dosis recomendada de 5 mg del medicamento al día. En este conjunto de pacientes, y con un tratamiento de 5 mg de levocetirizina o placebo, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el fármaco y con una incidencia igual o superior al 1% (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Reacciones adversas (WHOART)	Placebo (n = 771)	5 mg de levocetirizina (n = 935)
Cefalea	25 (3,2 %)	24 (2,6%)
Somnolencia	11 (1,4 %)	49 (5,2%)
Sequedad de boca	12 (1,6 %)	24 (2,6%)
Fatiga	9 (1,2 %)	23 (2,5%)

Se observaron otras reacciones adversas poco frecuentes (poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), como astenia o dolor abdominal.

La incidencia de reacciones adversas sedativas debidas al fármaco, como somnolencia, fatiga y astenia, fueron en conjunto, más frecuentes con 5 mg de levocetirizina (8,1%) que con placebo (3,1%).

Población Pediátrica

En dos ensayos clínicos controlados con placebo que incluyen pacientes entre 6 - 11 meses y de 1 año a menos de 6 años, 159 pacientes fueron expuestos a levocetirizina a dosis de 1,25 mg diarios durante 2 semanas y 1,25 mg dos veces al día respectivamente. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1% o mayor para levocetirizina o placebo.

Clasificación Órgano-Sistema y Reacciones adversas	Placebo (n = 83)	Levocetirizina (n = 159)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	0	3 (1,9 %)
Vómitos	1(1,2 %)	1 (0,6 %)
Estreñimiento	0	2(1,3%)
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	2(2,4%)	3(1,9%)
Trastornos Psiquiátricos		
Alteraciones del sueño	0	2(1,3%)

Se llevaron a cabo ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en niños de 6 a 12 años de edad, 243 niños fueron expuestos a dosis de 5 mg de levocetirizina diarios durante periodos que van desde menos de 1 semana hasta 13 semanas. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1% o mayor para levocetirizina o placebo.

Reacciones adversas	Placebo (n = 240)	5 mg de levocetirizina (n = 243)
Cefalea	5 (2,1 %)	2(0,8 %)
Somnolencia	1(0,4 %)	7(2,9 %)

Como se indica en la sección 4.2 y 4.4, aunque los datos clínicos incluidos en esta sección están disponibles en niños de 6 meses a 12 años, no son suficientes para avalar la administración de este medicamento a lactantes (28 días a 23 meses).

Experiencia Post-comercialización

Las reacciones adversas se describen de acuerdo a la clasificación MedDRA Órgano Sistema y la frecuencia estimada en base a la experiencia post-comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: aumento del apetito.

- Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida: agresión, agitación, alucinación, depresión, insomnio, pensamientos suicidas, pesadillas.

- Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: convulsión, parestesia, mareos, síncope, temblor, disgeusia.

- Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuencia no conocida: vértigo.

- Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: alteraciones visuales, visión borrosa, crisis oculógica.

- Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: palpitaciones, taquicardias.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: disnea.

- Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, diarrea.

- Trastornos hepato biliares:

Frecuencia no conocida: hepatitis.

- Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia no conocida: disuria, retención urinaria.

- Trastornos de la piel o del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico, erupción fija del fármaco, prurito, erupción, urticaria.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Frecuencia no conocida: edema.

- Exploraciones complementarias:

Frecuencia no conocida: incremento de peso, pruebas de la función hepática alteradas.

El parahidroxibenzoato de metilo y el parahidroxibenzoato de propilo pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado prurito después de la interrupción con levocetirizina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia en adultos. En niños inicialmente puede aparecer agitación e inquietud, seguido por somnolencia.

Tratamiento de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico conocido contra la levocetirizina.

De producirse sobredosis, se recomienda seguir un tratamiento sintomático o de apoyo. El lavado gástrico se podrá realizar poco después de la ingesta del fármaco. La levocetirizina no se elimina de forma efectiva por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos de uso sistémico, derivados piperazínicos, código ATC: R06A E09.

Mecanismo de acción

La levocetirizina, el enantiómero (R) de la cetirizina, es un antagonista potente y selectivo de los receptores H₁ periféricos.

Los estudios de afinidad han demostrado que la levocetirizina presenta una elevada afinidad por los receptores H₁ humanos (K_i = 3,2 nmol/l). La afinidad de la levocetirizina es dos veces mayor que la de la cetirizina (K_i = 6,3 nmol/l). La levocetirizina se disocia de los receptores H₁ con una semivida de 115 ± 38 min.

Después de una única administración, la levocetirizina muestra una ocupación del receptor del 90% a las 4 horas y del 57% a las 24 horas.

Los estudios farmacodinámicos realizados en voluntarios sanos han demostrado que a la mitad de dosis, la levocetirizina presenta una actividad comparable a la de la cetirizina tanto en la piel como en la nariz.

Efectos farmacodinámicos

Se ha estudiado la actividad farmacodinámica de la levocetirizina en ensayos aleatorizados y controlados.

En un ensayo se comparó los efectos de 5 mg de levocetirizina, 5 mg de desloratadina y placebo, sobre el habón y el eritema inducidos por histamina, el resultado del tratamiento con levocetirizina disminuyó significativamente la formación del habón y eritema, siendo mayor en las primeras 12 horas y manteniéndose durante 24 horas (p<0,001), en comparación con el placebo y la desloratadina.

En los ensayos controlados con placebo empleando el modelo de cámaras de exposición a los alérgenos, se ha observado el inicio de la acción de 5 mg de levocetirizina, 1 hora después de la toma del medicamento, para controlar los síntomas inducidos por el polen.

Los estudios *in vitro* (Cámaras de Boyden y técnicas de capas celulares) demuestran que la levocetirizina inhibe la migración transendotelial de los eosinófilos, inducida por la eotaxina, a través de las células dérmicas y pulmonares. Un estudio farmacodinámico experimental *in vivo* (técnica de cámara cutánea) demostró tres efectos principales de inhibición de la levocetirizina 5 mg en las primeras 6 horas de la reacción inducida por el polen comparada con placebo en 14 pacientes adultos: inhibición de la liberación de VCAM-1, modulación de la permeabilidad vascular y disminución del reclutamiento de eosinófilos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de la levocetirizina se ha demostrado en varios ensayos clínicos, doble ciego, controlados con placebo, realizados en pacientes adultos que sufren de rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne o rinitis alérgica persistente. Levocetirizina ha demostrado en algunos ensayos, que mejora significativamente los síntomas de la rinitis alérgica, incluyendo la obstrucción nasal.

En un ensayo clínico de 6 meses de duración en 551 pacientes adultos (incluyendo 276 pacientes que se trataron con levocetirizina) que padecían rinitis alérgica persistente (síntomas presentes durante 4 días a la semana durante al menos 4 semanas consecutivas) y sensibilizados a ácaros del polvo doméstico y polen de gramíneas, la levocetirizina 5 mg fue de forma clínica y estadísticamente significativa más potente que el placebo en la mejora de la puntuación total de los síntomas de la rinitis alérgica a lo largo de todo el estudio, sin presentar taquifilaxia. Durante todo el estudio, levocetirizina mejoró significativamente la calidad de vida de los pacientes.

En un ensayo clínico controlado con placebo que incluía 166 pacientes que sufrían de urticaria idiopática crónica, 85 pacientes fueron tratados con placebo y 81 pacientes con 5 mg de levocetirizina una vez al día durante seis semanas. El tratamiento con levocetirizina provocó una disminución significativa en la gravedad del prurito durante la primera semana y durante todo el periodo del tratamiento en comparación con el placebo. La levocetirizina también provocó un aumento en la mejora de la relación salud/calidad de vida como se evaluó con el Índice de Calidad de Vida Dermatológico, en comparación con el placebo.

La urticaria idiopática crónica se estudió como un modelo para los procesos de urticaria. Ya que la liberación de histamina es un factor causal en los procesos de urticaria, se espera que la levocetirizina sea efectiva para el alivio sintomático de otros procesos de urticaria, incluyendo la urticaria idiopática crónica.

Los electrocardiogramas no mostraron ningún efecto relevante de la levocetirizina sobre el intervalo QT.

Población pediátrica

Se han estudiado la seguridad y eficacia pediátrica de los comprimidos de levocetirizina en dos ensayos clínicos controlados con placebo incluyendo pacientes entre 6 y 12 años y que sufren de rinitis estacional o rinitis alérgica perenne, respectivamente. En ambos ensayos, la levocetirizina mejoró significativamente los síntomas y aumentó la relación salud/calidad de vida.

En niños menores de 6 años, se ha establecido la seguridad clínica a partir de varios estudios terapéuticos a corto o largo plazo:

- Un ensayo clínico en el que 29 niños de 2 a 6 años con rinitis alérgica fueron tratados con 1,25 mg de levocetirizina dos veces al día durante 4 semanas.
- Un ensayo clínico en el que 114 niños de 1 a 5 años con rinitis alérgica o urticaria idiopática crónica fueron tratados con 1,25 mg de levocetirizina dos veces al día durante 2 semanas.
- Un ensayo clínico en el que 45 niños de 6 a 11 meses con rinitis alérgica o urticaria idiopática crónica fueron tratados con 1,25 mg de levocetirizina una vez al día durante 2 semanas.
- Un ensayo clínico a largo plazo (18 meses) en 255 pacientes con dermatitis atópica de 12 a 24 meses de edad en el momento de su inclusión y tratados con levocetirizina.

El perfil de seguridad fue similar al observado en los ensayos clínicos a corto plazo en niños de 1 a 5 años de edad.

Mecanismo de acción

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la levocetirizina son lineales respecto a la dosis e independientes del tiempo, con una baja variabilidad entre sujetos. El perfil farmacocinético es el mismo cuando se administra como enantiómero único o como cetirizina. No se produce inversión quiral durante el proceso de absorción y eliminación.

Absorción

La levocetirizina es rápida y ampliamente absorbida tras ser administrada por vía oral. En adultos, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan 0,9 horas tras la administración. El estado de equilibrio se alcanza dos días más tarde. Las concentraciones máximas suelen ser 270 ng/ml y 308 ng/ml tras la administración de una dosis única de 5 mg y una dosis repetida de 5 mg diarios, respectivamente. El grado de absorción es independiente de la dosis y no se modifica con los alimentos, pero reduce y retrasa el pico de concentración.

Distribución

No se dispone de datos sobre la distribución del fármaco en tejidos humanos, así como tampoco de datos referentes al paso de levocetirizina a través de la barrera hematoencefálica. En ratas y perros, los niveles tisulares más elevados se encuentran en hígado y riñones, y los más bajos en el compartimento del SNC.

En humanos, la levocetirizina se une a proteínas plasmáticas en un 90%. La distribución de la levocetirizina es restrictiva, ya que el volumen de distribución es 0,4 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

El grado de metabolismo de la levocetirizina en humanos es inferior al 14% de la dosis, y por ello se espera que las diferencias derivadas del polimorfismo genético o de la administración concomitante de inhibidores enzimáticos sean insignificantes. Las vías metabólicas comprenden la oxidación de compuestos aromáticos, la N-desalquilación y O-desalquilación y la conjugación de taurina. El principal mediador de las vías de desalquilación es el CYP 3A4, mientras que en la oxidación de compuestos aromáticos participan múltiples isoformas de CYP y/o isoformas que aún no han sido identificadas. La levocetirizina no tuvo ningún efecto sobre la actividad de las isoenzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 a concentraciones por encima de las concentraciones máximas en plasma tras una dosis oral de 5 mg.

Debido a su bajo metabolismo y a la ausencia de un potencial de inhibición metabólico, es poco probable que la levocetirizina interaccione con otras sustancias o viceversa.

Eliminación

La semivida en plasma en adultos es de $7,9 \pm 1,9$ horas. La semivida es inferior en niños pequeños. El aclaramiento corporal total aparente medio en adultos es de 0,63 ml/min/kg. La orina es la principal vía de excreción de levocetirizina y sus metabolitos, por ella se elimina alrededor del 85,4% de la dosis. Sólo el 12,9% de la dosis se excreta por las heces. Levocetirizina se excreta tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa.

Población especial

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente de la levocetirizina se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Por tanto, se recomienda ajustar los intervalos de administración de las dosis de levocetirizina, tomando como base el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. En sujetos anúricos con enfermedad renal terminal, el aclaramiento corporal total es aproximadamente un 80% menor que en sujetos normales. La cantidad de levocetirizina eliminada durante un procedimiento de hemodiálisis estándar de 4 horas es <10%.

Población pediátrica

Los datos procedentes de un estudio farmacocinético en niños, con administración oral de una dosis única de 5 mg de levocetirizina en 14 niños, de edad entre 6 y 11 años, con un rango de peso entre 20 y 40 kg, mostró valores de C_{max} y AUC cerca de dos veces mayores que los notificados en sujetos adultos sanos en un estudio comparativo cruzado. La media de C_{max} fue 450 ng/ml, en un tiempo medio de 1,2 horas, peso normalizado, el aclaramiento corporal fue un 30% mayor, y la semivida de eliminación fue un 24% más corto en pacientes pediátricos que en adultos. No se han realizado estudios dedicados a la farmacocinética en pacientes menores de 6 años de edad. Se llevó a cabo un análisis farmacocinético retrospectivo en 323 sujetos (181 niños de 1 a 5 años, 18 niños de 6 a 11 años, 124 adultos de 18 a 55 años), los cuales recibieron una dosis única o múltiple de levocetirizina en un rango de 1,25 mg a 30 mg. Los datos generados de este análisis indicaron que la administración de 1,25 mg una vez al día a niños entre 6 meses y 5 años, se espera resulte en concentraciones plasmáticas similares a aquellas para adultos que reciben 5 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada son limitados. Tras la administración oral repetida de 30 mg de levocetirizina una vez al día, durante 6 días, en 9 pacientes de edad avanzada (65-74 años), el aclaramiento corporal fue aproximadamente un 33% más bajo en comparación con adultos jóvenes. La disponibilidad de cetirizina racémica ha demostrado ser dependiente de la función renal más que de la edad. Este hallazgo también es aplicable para levocetirizina, ya que levocetirizina y cetirizina se eliminan ambas mayoritariamente por la orina. Por tanto, la dosis de levocetirizina se debe ajustar de acuerdo a la función renal en pacientes de edad avanzada.

Género

Los resultados farmacocinéticos en 77 pacientes (40 hombres y 37 mujeres) fueron evaluados para establecer el posible efecto del género. La vida media fue ligeramente más corta en las mujeres (7,08 ± 1,72 horas) que en los hombres (8,62 ± 1,84 horas); sin embargo, el aclaramiento ajustado por peso corporal en mujeres (0,67 ± 0,16 ml/min/kg) parece ser comparable al de los hombres (0,59 ± 0,12 ml/min/kg). La misma dosis diaria e intervalos de dosis se pueden aplicar para hombres y mujeres con una función renal normal.

Raza

No se ha estudiado el efecto de la raza sobre levocetirizina. Como levocetirizina se excreta principalmente por vía renal, y no hay diferencias raciales importantes en el aclaramiento de creatinina, no se espera que las características farmacocinéticas de levocetirizina sean distintas entre razas. No se han observado diferencias debidas a la raza en la cinética del compuesto racémico de cetirizina.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de levocetirizina en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis hepatocelular, colestásica y biliar) tratados con 10 o 20 mg del compuesto racémico de cetirizina en una dosis única tuvieron un aumento del 50% en la vida media y un descenso del 40% en el aclaramiento en comparación con sujetos sanos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

La acción sobre las reacciones cutáneas inducidas por la histamina no está relacionada con las concentraciones en plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los ensayos convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato (para ajustar el pH)

Ácido acético glacial (para ajustar el pH)

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E216)

Glicerol 85%

Maltitol líquido (E965)

Sacarina de sodio

Aroma de Tutti frutti que contiene:

triacetina (E1518)

benzaldehido

aceite de naranja

vanillina

butirato de etilo

aceite de naranja concentrado

acetato de isoamilo

hexanoato de alilo

gamma-undecalactona

citral

geraniol

citronelol

alfa-tocoferol (E307)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Después de la primera apertura del frasco: 3 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio topacio tipo III cerrado con un tapón a “prueba de niños” de polipropileno blanco, en caja de cartón que también contiene una jeringa de 10 ml graduada cada 0.25 ml (polietileno, poliestireno).

Tamaños de envase: 75 ml, 150 ml y 200 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma, S.A.

Plaza de Manuel Gómez Moreno, s/n,

Edificio Bronce, Planta 5

28020 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.153

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/09/2005

Fecha de la última renovación: 18/11/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2018