

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levocetirizina MYLAN 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dihidrocloruro de levocetirizina

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina (equivalentes a 4,2 mg de levocetirizina).

Excipiente: cada comprimido recubierto con película contiene 64,0 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos biconvexos, ovalados, de color blanco o blanquecino, con la inscripción “L9CZ” en una cara y “5” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la rinitis alérgica (incluida la rinitis alérgica persistente) y la urticaria idiopática crónica.

4.2. Posología y forma de administración

El comprimido recubierto con película debe tomarse por vía oral y tragarse entero con algún líquido, y puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar la dosis diaria en una sola toma.

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 comprimido recubierto con película)

Ancianos

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con insuficiencia renal moderada o grave (ver "Pacientes con insuficiencia renal", más adelante).

Niños de 6 a 12 años

La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 comprimido recubierto con película)

Niños de 2 a 6 años

No es posible ajustar la dosis en los niños de 2 a 6 años debido a la formulación del medicamento en comprimidos recubiertos con película. Se recomienda utilizar una formulación infantil de levocetirizina.

No se recomienda la administración de levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años debido a la ausencia de datos en esta población (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

Los intervalos de administración deberán individualizarse dependiendo de la función renal. Consulte la tabla siguiente y ajuste la dosis según se indica. Para usar esta tabla posológica, es necesario calcular el aclaramiento de creatinina (ClCr) del paciente en ml/min. El ClCr (ml/min) puede calcularse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) empleando la fórmula siguiente:

$$\frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ en el caso de las mujeres})$$

Ajustes de la dosis para los pacientes con disfunción renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥80	1 comprimido una vez al día
Leve	50 – 79	1 comprimido una vez al día
Moderada	30 – 49	1 comprimido cada 2 días
Grave	< 30	1 comprimido cada 3 días
Nefropatía terminal Pacientes sometidos a diálisis	< 10-	Contraindicado

En los niños y adolescentes que tengan insuficiencia renal, la dosis habrá de ajustarse de manera individual teniendo en cuenta la eliminación renal y el peso corporal del paciente. No se dispone de datos específicos en niños con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática aislada. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática y renal (ver "Pacientes con insuficiencia renal", más atrás).

Duración del tratamiento

La rinitis alérgica intermitente (síntomas presentes menos de 4 días/semana o durante menos de 4 semanas) deberá tratarse en función de la enfermedad y su evolución; puede suspenderse cuando los síntomas hayan desaparecido y reanudarse nuevamente cuando reaparezcan. En caso de rinitis alérgica persistente (síntomas presentes más de 4 días/semana y durante más de 4 semanas), se propondrá al paciente un tratamiento continuado durante el período de exposición a los alérgenos. Actualmente se dispone de experiencia clínica con 5mg de levocetirizina en la formulación de comprimidos recubiertos con película durante un período de tratamiento de 6 meses. Para el tratamiento de la urticaria crónica y la rinitis alérgica crónica se dispone de un año de experiencia clínica con el racemato.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la levocetirizina, a otros derivados de la piperazina o a alguno de los excipientes.
Pacientes con insuficiencia renal grave y aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de levocetirizina en comprimidos en los niños menores de 6 años de edad, ya que los comprimidos recubiertos con película comercializados actualmente no permiten todavía adaptar la dosis.

No se recomienda la administración de levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Se recomienda precaución con el consumo de alcohol (ver “Interacciones”).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con levocetirizina (ni estudios con inductores de CYP3A4); los estudios efectuados con cetirizina, el compuesto racemato, no pusieron de manifiesto ninguna interacción adversa clínicamente relevante (con pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazol, eritromicina, azitromicina, glipizida y diazepam). Se observó un ligero descenso de la eliminación de la cetirizina (16%) en un estudio de dosis múltiples con teofilina (400 mg una vez al día); en cambio, la eliminación de la teofilina no resultó afectada por la administración concomitante de cetirizina.

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

En los pacientes sensibles, la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC puede afectar al sistema nervioso central, aunque se ha comprobado que el racemato cetirizina no potencia los efectos del alcohol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para levocetirizina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas o lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los ensayos clínicos comparativos no han revelado indicios de que la levocetirizina en la dosis recomendada afecte al estado de alerta mental, la capacidad de reacción o la capacidad para conducir. No obstante, algunos pacientes podrían sufrir somnolencia, cansancio y astenia durante el tratamiento con levocetirizina. Por consiguiente, los pacientes que tengan la intención de conducir, participar en actividades potencialmente peligrosas o utilizar máquinas deberán tener en cuenta su respuesta al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios terapéuticos realizados en mujeres y varones de 12 a 71 años de edad, el 15,1% de los pacientes del grupo de levocetirizina 5 mg presentó como mínimo una reacción adversa al medicamento, en comparación con el 11,3% en el grupo placebo. En el 91,6% de los casos, estas reacciones fueron leves o moderadas.

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

En los ensayos clínicos terapéuticos de levocetirizina participaron 935 sujetos que recibieron el fármaco en la dosis recomendada de 5 mg diarios. A partir de estos datos agrupados, a continuación se presentan las reacciones adversas al medicamento notificadas con una incidencia del 1% o mayor (frecuentes: >1/100, <1/10) con levocetirizina 5 mg o placebo:

Término preferente

Placebo

Levocetirizina 5 mg

(WHOART)	(n = 771)	(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%)
Cansancio	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Se observaron además reacciones adversas poco frecuentes (poco frecuentes, >1/1000, <1/100) como astenia o dolor abdominal.

La incidencia de reacciones adversas al medicamento relacionadas con la sedación, como somnolencia, cansancio y astenia, fue en conjunto más frecuente (8,1%) con levocetirizina 5 mg que con el placebo (3,1%).

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, en la experiencia poscomercialización se han comunicado casos muy raros de las siguientes reacciones adversas al medicamento.

- Exploraciones complementarias: aumento de peso, anomalías en las pruebas funcionales hepáticas
- Trastornos cardíacos: palpitaciones
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones
- Trastornos oculares: alteraciones visuales
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea
- Trastornos gastrointestinales: náuseas
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: edema angioneurótico, erupción fija de origen farmacológico, prurito, exantema, urticaria
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: mialgias
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluida anafilaxia
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis
- Trastornos psiquiátricos: agresividad, agitación

Frecuencia no conocida:

Trastornos oculares: crisis oclógira.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

a) Síntomas

Los síntomas de la sobredosis son somnolencia en los adultos y agitación e inquietud iniciales, seguidas de somnolencia, en los niños.

b) Tratamiento de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico de la levocetirizina.

Si se produce una sobredosis, se recomienda administrar tratamiento sintomático o de apoyo. Se considerará la posibilidad de hacer un lavado gástrico tras la ingestión puntual. La levocetirizina no se elimina eficazmente con hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihistamínicos para uso sistémico, derivados de la piperazina; código ATC: R06A E09

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

Los estudios de fijación pusieron de manifiesto que la levocetirizina tiene una gran afinidad por los receptores H1 humanos ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$) y que es dos veces mayor que la de la cetirizina ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). La levocetirizina se disocia de los receptores H1 con una semivida de $115 \pm 38 \text{ min}$. Tras una sola administración, la levocetirizina muestra una ocupación de los receptores del 90% al cabo de 4 horas y del 57% a las 24 horas.

Los estudios farmacodinámicos realizados en voluntarios sanos demuestran que, con la mitad de la dosis, la levocetirizina tiene una actividad similar a la de la cetirizina, tanto en los síntomas cutáneos como en los nasales.

La actividad farmacodinámica de la levocetirizina se ha estudiado en ensayos controlados y aleatorizados:

En un estudio realizado para comparar los efectos de 5 mg de levocetirizina, 5 mg de desloratadina y un placebo sobre los habones y el eritema inducidos por la histamina, el tratamiento con levocetirizina redujo significativamente la formación de habones y eritema, que alcanzó su momento máximo en las primeras 12 horas y duró 24 horas ($p < 0,001$), en comparación con el placebo y la desloratadina.

El comienzo de la acción de levocetirizina 5 mg en el control de los síntomas inducidos por el polen se observó una hora después de la toma del fármaco en los ensayos controlados con placebo en el modelo de cámara de provocación con alérgenos.

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

La eficacia y la seguridad de la levocetirizina han quedado demostradas en varios ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo realizados en pacientes adultos que sufrían rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne.

Un estudio clínico de 6 meses realizado en 551 pacientes adultos (incluidos 276 tratados con levocetirizina) que sufrían rinitis alérgica persistente (síntomas presentes 4 días a la semana durante al menos 4 semanas consecutivas) y estaban sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico y al polen de gramíneas, demostró que levocetirizina 5mg fue significativamente más potente que el placebo, tanto clínica como estadísticamente, en la mejoría de la puntuación total de síntomas de la rinitis alérgica a lo largo del estudio, sin provocar taquifilaxia. Durante todo el estudio, la levocetirizina mejoró de forma significativa la calidad de vida de los pacientes.

La seguridad y la eficacia de la levocetirizina en comprimidos, en niños y adolescentes, se ha estudiado en dos ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron pacientes de 6 a 12 años aquejados de rinitis alérgica estacional y perenne, respectivamente. En ambos ensayos, la levocetirizina mejoró significativamente los síntomas y aumentó la calidad de vida relacionada con la salud.

En un ensayo clínico controlado con placebo de 166 pacientes que presentaban urticaria idiopática crónica, 85 recibieron placebo y 81, levocetirizina 5 mg una vez al día durante seis semanas. El tratamiento con

levocetirizina disminuyó de forma significativa la intensidad del prurito durante la primera semana y durante todo el período de tratamiento, en comparación con el placebo. La levocetirizina también indujo una mayor mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el Índice de calidad de vida en dermatología, en comparación con el placebo.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

El tratamiento con 5 mg de levocetirizina ofrece un patrón de inhibición de los habones y el eritema inducidos por la histamina similar al de 10 mg de cetirizina. En cuanto a la cetirizina, la acción sobre las reacciones cutáneas inducidas por la histamina estuvo desfasada con respecto a las concentraciones plasmáticas.

Los ECG no mostraron efectos relevantes de la levocetirizina sobre el intervalo QT.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la levocetirizina es lineal, independiente de la dosis y del tiempo, y muestra una escasa variabilidad intraindividual. El perfil farmacocinético es idéntico cuando se administra como enantiómero único o como cetirizina. No se observa inversión quiral durante el proceso de absorción y eliminación.

Absorción

La levocetirizina se absorbe rápida y ampliamente tras la administración oral. La concentración plasmática máxima se alcanza 0,9 h después de la administración. El estado de equilibrio se logra al cabo de dos días. La concentración máxima es normalmente de 270 ng/ml tras la administración de una dosis única y de 308 ng/ml tras dosis múltiples de 5 mg por vía oral, respectivamente. El grado de absorción es independiente de la dosis y no resulta afectado por los alimentos, pero la concentración máxima se reduce y se retrasa.

Distribución:

No se dispone de datos sobre la distribución de la levocetirizina en los tejidos humanos ni sobre si atraviesa la barrera hematoencefálica. En ratas y perros, la concentración tisular más alta se observa en el hígado y los riñones, mientras que la más baja se da en el compartimiento del SNC.

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

Biotransformación

El metabolismo de la levocetirizina en los seres humanos es inferior al 14% de la dosis, por lo que cabe esperar que las diferencias derivadas de los polimorfismos genéticos o del consumo concomitante de inhibidores enzimáticos sean insignificantes. Las vías metabólicas comprenden oxidación aromática, N- y O-desalquilación y conjugación con taurina. Las vías de la desalquilación están mediadas fundamentalmente por CYP 3A4, mientras que la oxidación aromática afecta a isoformas del CYP diversas o sin identificar. La levocetirizina no afecta a la actividad de las isoenzimas del CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 en concentraciones muy superiores a la concentración máxima alcanzada tras la administración de una dosis oral de 5 mg.

Gracias a su escaso metabolismo y a la ausencia de potencial de inhibición metabólica, es improbable que se produzcan interacciones entre levocetirizina y otras sustancias.

Eliminación

La semivida plasmática en los adultos es de $7,9 \pm 1,9$ horas. La eliminación corporal total aparente media es de 0,63 ml/min por kg. La principal vía de excreción de la levocetirizina y sus metabolitos es la orina, por la que se elimina el 85,4% de la dosis por término medio. La excreción por vía fecal supone sólo el

12,9% de la dosis. La levocetirizina se excreta además mediante filtración glomerular y secreción tubular activa.

Insuficiencia renal

La eliminación corporal aparente de la levocetirizina está relacionada con el aclaramiento de creatinina. Por consiguiente, se recomienda ajustar los intervalos de administración de la levocetirizina basándose en el aclaramiento de creatinina en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. En los sujetos con nefropatía terminal anúrica, la eliminación corporal total disminuye un 80% aproximadamente, en comparación con los sujetos sanos. La cantidad de levocetirizina eliminada durante una sesión normal de hemodiálisis de 4 horas fue inferior al 10%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento con película

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC:Al o blisters de PA/Al/PVC:Al

Tamaños de los envases:

Blisters con 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 ó 120 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L:
C/ Plom, 2 – 4, 5ª planta
08038 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72764

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

Fecha de la primera autorización:30/septiembre/2010
Fecha de la última renovación: 30/septiembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2018