

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evianzin 5 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable contiene 5 mg de levocetirizina dihidrocloruro.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable contiene

104,00 mg de lactosa monohidrato

5,00 mg de aspartamo (E951)

0,018 microgramos de caramelo de sulfito amónico (E150d)

3,95 mg de sorbitol

39 mg de potasio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables

Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino, planos y con bordes biselados, lisos en ambos lados, con un grosor de  $3,2 \pm 0,3$  mm y un diámetro de  $9,0 \pm 0,3$  mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Evianzin 5 mg comprimidos bucodispersables está indicado en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica (incluida la rinitis alérgica persistente) y la urticaria en adultos y niños de 6 años en adelante.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 comprimido bucodispersable).

##### Población pediátrica:

##### Niños de 6 a 12 años

La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 comprimido bucodispersable).

Debido a la falta de datos en esta población, no se recomienda la administración de levocetirizina a bebés y niños pequeños de menos de 2 años.

Debido a la imposibilidad de ajustar la dosis en niños de 2 a 6 años, se recomienda una formulación pediátrica distinta.

### *Pacientes de edad avanzada*

Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal de moderada a grave (consulte Pacientes con insuficiencia renal a continuación).

### *Insuficiencia renal*

Los intervalos posológicos se deben individualizar de acuerdo con la actividad renal. Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis del modo indicado. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita un cálculo del aclaramiento de creatinina (CLcr) en ml/min. El CLcr (ml/min) se puede calcular a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl), utilizando la siguiente fórmula:

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

Ajustes de la dosificación para pacientes con insuficiencia renal:

<b>Grupo</b>	<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Dosis y frecuencia</b>
Normal	≥ 80	1 comprimido bucodispersable una vez al día
Leve	50-79	1 comprimido bucodispersable una vez al día
Moderado	30-49	1 comprimido bucodispersable una vez cada 2 días
Intenso	< 30	1 comprimido bucodispersable una vez cada 3 días
Pacientes con insuficiencia renal terminal que se someten a diálisis	< 10	Contraindicado

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, habrá que ajustar la dosis de forma individual, teniendo en cuenta el aclaramiento renal del paciente y su peso corporal. No hay datos específicos de niños con insuficiencia renal.

### *Insuficiencia hepática*

No se necesita ningún ajuste de la dosis en pacientes que solo presenten insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática y renal, se recomienda el ajuste de la dosis (ver más arriba *Pacientes con Insuficiencia* ).

### Forma de administración

El comprimido bucodispersable se debe colocar en la lengua y se debe chupar, no masticar, hasta la completa desintegración. La suspensión resultante se tragará con la saliva. El comprimido bucodispersable se puede tomar con o sin agua y con o sin alimentos.

### Duración del tratamiento:

La rinitis alérgica intermitente (síntomas < 4 días/semana o durante menos de 4 semanas) debe tratarse de acuerdo con la enfermedad y sus antecedentes; puede interrumpirse el tratamiento una

vez que los síntomas hayan desaparecido y pueden reiniciarse de nuevo cuando los síntomas reaparezcan. En caso de rinitis alérgica persistente (síntomas > 4 días/semana y durante más de 4 semanas), puede proponerse al paciente tratamiento continuo durante el período de exposición a los alérgenos. Actualmente, se dispone de experiencia clínica con 5 mg de levocetirizina como formulación en comprimido bucodispersable durante un período de tratamiento de 6 meses. En el caso de la urticaria crónica y la rinitis alérgica crónica, se dispone de experiencia clínica durante un máximo de un año para la cetirizina (compuesto racémico).

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la piperazina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia renal grave con menos de 10 ml/min de aclaramiento de creatinina.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se recomienda precaución con el consumo de alcohol (consulte la sección 4.5).

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

La respuesta a las pruebas cutáneas de la alergia se inhibe con antihistamínicos y es necesario un período de reposo farmacológico (de 3 días) antes de realizarlas.

Puede producirse prurito cuando se interrumpe la levocetirizina, incluso aunque esos síntomas no estuviesen presentes antes de iniciar el tratamiento. Es posible que los síntomas se resuelvan espontáneamente. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y pueden requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas suelen desaparecer al reiniciar el tratamiento.

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de la formulación de comprimido bucodispersable en niños de menos de 6 años, ya que esta formulación no permite una apropiada adaptación de la dosis. Se recomienda usar la formulación pediátrica de levocetirizina.

#### *Excipientes*

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

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Contiene una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria. Este medicamento contiene “sulfitos” y, en raras ocasiones, puede causar broncoespasmo y reacciones de hipersensibilidad graves.

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “sin potasio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con levocetirizina (lo que incluye ningún estudio con los inductores de CYP3A4); los estudios realizados con la cetirizina, el compuesto racémico, demostraron que no había interacciones adversas clínicamente relevantes (con antipirina, pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazol, eritromicina, azitromicina, glipizida y diazepam). Se observó un pequeño descenso en el aclaramiento de la cetirizina (16 %) en un estudio de dosis múltiples con teofilina (400 mg una vez al día); aunque la disposición de la teofilina no se alteró con la administración de cetirizina concomitante.

En un estudio de dosis múltiple de ritonavir (600 mg dos veces al día) y cetirizina (10 mg diarios), el grado de exposición a la cetirizina aumentó en aproximadamente un 40 % al tiempo que la disposición de ritonavir se alteró ligeramente (-11 %) tras la administración concomitante de cetirizina. Sin embargo, no se espera que estos cambios sean clínicamente relevantes.

El grado de absorción de la levocetirizina no se reduce con alimentos, aunque disminuye el índice de absorción.

En pacientes sensibles, la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol u otros depresores del sistema nervioso central puede tener efectos en el sistema nervioso central, aunque se ha demostrado que la cetirizina racemato no potencia el efecto del alcohol.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos o éstos 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 (datos en más de 1.000 embarazos) en mujeres embarazadas que indican que no se producen malformaciones ni hay toxicidades fetales/neonatales.

Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (consulte la sección 5.3).

Se puede considerar el uso de levocetirizina durante el embarazo, en caso necesario.

##### Lactancia

Se ha demostrado que la cetirizina, compuesto racémico de la levocetirizina, se excreta en la leche humana. Por tanto, la excreción de la levocetirizina en la leche humana es probable. Pueden observarse reacciones adversas en bebés lactantes asociados al uso de levocetirizina. Por tanto, debe tenerse precaución al recetar la levocetirizina a mujeres en período de lactancia.

##### Fertilidad

No se dispone de datos clínicos respecto a la levocetirizina.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios clínicos comparativos no han revelado ninguna evidencia de que la levocetirizina a la dosis recomendada produzca alteraciones de la atención, de la capacidad de reacción y de la habilidad para conducir.

Sin embargo, algunos pacientes podrían experimentar somnolencia, fatiga y astenia al recibir tratamiento con Evianzin. Por lo tanto, los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deben tener en cuenta su respuesta al medicamento.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Estudios clínicos

##### *Adultos y adolescentes de más de 12 años*

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

En los ensayos terapéuticos, el índice de abandono debido a episodios adversos fue del 1,0 % (9/935) con levocetirizina 5 mg y del 1,8 % (14/771) con el placebo.

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

<b>Reacciones adversas (WHOART)</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Levocetirizina 5 mg (n = 935)</b>
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 incidencias poco frecuentes de reacciones adversas (poco frecuentes  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) como astenia y dolor abdominal.

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

##### Población pediátrica

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

<b>Clasificación de órgano, aparato o sistema –</b>	<b>Placebo (n = 83)</b>	<b>Levocetirizina (n = 159)</b>
---	-------------------------	---------------------------------

Reacción adversa		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	0	3 (1,9 %)
Vómitos	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Estreñimiento	0	2 (1,3%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Somnolencia	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
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, 243 niños fueron expuestos a 5 mg de levocetirizina diarios durante períodos variables que oscilaron entre menos de 1 semana hasta 13 semanas. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1 % o mayor para la levocetirizina o para placebo.

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

#### 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 que incluye anafilaxia.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: Frecuencia no conocida: aumento del apetito.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuencia no conocida: agresión, agitación, alucinaciones, insomnio, ideas de suicidio.
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia no conocida: convulsiones, parestesia, mareos, síncope, temblores, disgeusia
- Trastornos del oído y el laberinto: Frecuencia no conocida: vértigo
- Trastornos oculares: Frecuencia no conocida: alteraciones visuales, visión borrosa, crisis oculógira
- Trastornos cardíacos: Frecuencia no conocida: palpitaciones, taquicardia
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuencia no conocida: disnea

- Trastornos gastrointestinales: Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, diarrea
- Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: hepatitis
- Trastornos renales y urinarios: Frecuencia no conocida: disuria, retención urinaria
- Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Frecuencia no conocida: edema angioneurótico, erupción fija medicamentosa, prurito, erupción cutánea, urticaria
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Frecuencia no conocida: edema
- Exploraciones: Frecuencia no conocida: aumento de peso, pruebas de la función hepática alteradas.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado la aparición de prurito después de la interrupción de la levocetirizina.

#### 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**

#### **Síntomas**

Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia en adultos. En niños, puede producirse inicialmente agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

#### **Tratamiento de la sobredosis**

No existe un antídoto específico conocido para la levocetirizina.

En caso de que se produzca una sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático o de apoyo.

Debe considerarse la posibilidad de hacer un lavado gástrico poco después de la ingesta. La levocetirizina no se elimina de forma eficaz con la hemodiálisis

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihistamínico para uso sistémico, derivado de la piperazina, código ATC: R06A E09.

#### Mecanismo de acción

La levocetirizina, el enantiómero (R) de la cetirizina, es un antagonista potente y selectivo de los receptores H<sub>1</sub> periféricos.

Los estudios de afinidad han demostrado que la levocetirizina tiene una alta afinidad por los receptores H<sub>1</sub> humanos (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). La levocetirizina tiene una afinidad 2 veces superior que



la de la cetirizina ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). La levocetirizina se disocia de los receptores  $H_1$  con una semivida de  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

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

Estudios farmacodinámicos realizados en voluntarios sanos demostraron que, a la mitad de la dosis, la levocetirizina tiene una actividad comparable a la cetirizina, tanto en la piel como en la nariz.

### Efectos farmacodinámicos

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

En un estudio en el que se compararon los efectos de levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg y un placebo en ronchas y eritemas inducidos por histaminas, el tratamiento con la levocetirizina disminuyó significativamente la formación de ronchas y eritemas, siendo mayor en las primeras 12 horas y se mantuvo 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 que el inicio de la acción de la levocetirizina 5 mg se produce 1 hora después de la toma del medicamento, en el control de los síntomas inducidos por el polen.

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 el 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

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad de la levocetirizina en varios ensayos clínicos con diseño doble-ciego y controlados con placebo realizados en pacientes adultos que sufrían rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne o rinitis alérgica persistente. La levocetirizina ha demostrado una mejora significativa de los síntomas de la rinitis alérgica, incluida la obstrucción nasal, en algunos estudios.

En un estudio clínico de 6 meses en 551 pacientes adultos (incluidos 276 pacientes tratados con levocetirizina), con rinitis alérgica persistente (síntomas presentes 4 días a la semana durante al menos 4 semanas consecutivas) y sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico y el polen de las gramíneas, se demostró que la levocetirizina 5 mg era significativamente más potente que el placebo a nivel clínico y estadístico en el alivio de la puntuación total de los síntomas de la rinitis



alérgica a lo largo de todo el estudio, sin ninguna taquifilaxia. Durante todo el estudio, la levocetirizina mejoró significativamente la calidad de vida de los pacientes.

En un ensayo clínico controlado con placebo en el que se incluyó a 166 pacientes que sufrían urticaria idiopática crónica, 85 pacientes recibieron tratamiento con placebo y 81 pacientes con levocetirizina 5 mg una vez al día durante seis semanas. El tratamiento con la levocetirizina generó una disminución significativa de la intensidad del prurito durante la primera semana y a lo largo del período total de tratamiento, en comparación con el placebo. La levocetirizina también generó una mayor mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el Índice de calidad de vida dermatológico, en comparación con el placebo.

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

Los electrocardiogramas no mostraron efectos relevantes de la levocetirizina en el intervalo QT.

#### Población pediátrica

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

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

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

El perfil de seguridad fue similar al visto en los estudios a corto plazo realizados en niños de 1 a 5 años.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de la levocetirizina es lineal e independiente de la dosis y del tiempo, con una baja variabilidad entre los sujetos. El perfil farmacocinético es el mismo cuando se administra

como enantiómero o como cetirizina. No se produce inversión quiral durante el proceso de absorción y eliminación.

### Absorción

La levocetirizina se absorbe de forma rápida y amplia después de su administración oral. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan 0,9 horas después de la administración. El estado de equilibrio se alcanza dos días más tarde. Las concentraciones máximas suelen ser de 270 ng/ml y 308 ng/ml tras la administración de una dosis única de 5 mg y dosis repetidas de 5 mg diarios, respectivamente. El grado de absorción es independiente de la dosis y no se modifica con la comida, pero reduce y retrasa la concentración máxima.

### Distribución

No se dispone de datos sobre la distribución del fármaco en tejidos humanos, así como tampoco de datos referentes al traspaso de la levocetirizina 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.

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

### 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 del 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 muy por encima de las concentraciones máximas 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. El aclaramiento corporal total aparente medio es de 0,63 ml/min/kg. La orina es la principal vía de excreción de la levocetirizina y sus metabolitos, por ella se elimina alrededor del 85,4 % de la dosis. Solo el 12,9 % de la dosis se excreta por las heces. La levocetirizina se excreta tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

El aclaramiento corporal aparente de la levocetirizina se correlaciona con el aclaramiento de la creatinina. Por tanto, se recomienda ajustar los intervalos de administración de las dosis de levocetirizina, tomando como base el aclaramiento de la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. En sujetos con enfermedad renal terminal anúrica, 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*

Datos de un estudio farmacocinético pediátrico con administración oral de una dosis individual de 5 mg de levocetirizina en 14 niños de entre 6 y 11 años con peso corporal entre 20 y 40 kg que muestran unos valores de  $C_{máx}$  y ABC de aproximadamente más del doble de los informados en sujetos adultos sanos en una comparación entre estudios. La  $C_{máx}$  media, que se produjo en un tiempo medio de 1,2 horas, fue de 450 ng/ml, el aclaramiento corporal total normalizado por el peso fue un 30 % superior, y la semivida de eliminación fue un 24 % más corta en esta población pediátrica que en adultos. No se han realizado estudios farmacocinéticos especializados en pacientes pediátricos de menos de 6 años. Se realizó un análisis farmacocinético retrospectivo de la población en 324 sujetos (181 niños de entre 1 y 5 años, 18 niños de entre 6 y 11 años, y 124 adultos de entre 18 y 55 años) que recibieron dosis únicas o múltiples de levocetirizina que oscilaban entre 1,25 mg y 30 mg. Los datos generados a partir de este análisis indicaron que la administración de 1,25 mg una vez al día a niños de entre 6 meses y 5 años se espera que genere concentraciones en plasma similares a las de los adultos que recibieron 5 mg una vez al día.

### *Pacientes de edad avanzada*

Hay pocos datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada. Después de la administración oral repetida una vez al día de 30 mg de levocetirizina durante 6 días a 9 pacientes de edad avanzada (65-74 años), el aclaramiento corporal total fue aproximadamente un 33 % inferior en comparación con el de los adultos jóvenes. Se ha demostrado que la eliminación de la cetirizina racémica depende de la actividad renal en lugar de la edad. Este hallazgo también sería aplicable a la levocetirizina, dado que la levocetirizina y la cetirizina se excretan ambas predominantemente en la orina. Por tanto, la dosis de levocetirizina debe ajustarse de acuerdo con la función renal en los pacientes de edad avanzada.

### *Género*

Se evaluaron los resultados farmacocinéticos de 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) para comprobar el posible efecto del género. La semivida fue ligeramente más corta en las mujeres ( $7,08 \pm 1,72$  h) que en los hombres ( $8,62 \pm 1,84$  h); sin embargo, el aclaramiento oral ajustado por el peso en mujeres ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) parece comparable al de los hombres ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). A los hombres y mujeres con una actividad renal normal se les aplican las mismas dosis diarias y los mismos intervalos de administración de la dosis.

### *Raza*

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

### *Insuficiencia hepática*

No se ha comprobado la farmacocinética de la levocetirizina en sujetos con insuficiencia hepática. Pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (hepatocelular, colestásica y cirrosis biliar) a los que se administraron 10 o 20 mg del compuesto racémico, cetirizina, como una dosis única, experimentaron un aumento del 50 % en la semivida junto con un descenso del 40 % en el aclaramiento, en comparación con los sujetos sanos.

### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

La acción de reacciones cutáneas inducidas por la histamina está fuera de fase con las concentraciones en plasma.

### **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 y el desarrollo.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Polacrilina potásica

Lactosa monohidrato

Aspartamo (E951)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Sabor: grosella negra (contiene sustancias saborizantes, preparados saborizantes, sustancias saborizantes naturales, maltodextrina de maíz, gliceril triacetato E1518, trietil citrato E1505, caramelo de sulfito amónico E150d y humedad)

Pharmaburst B2 (contiene manitol (E421), poliplasdon, sorbitol (E420) y Syloid)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

36 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster Alu-Alu.

Tamaños de envase de 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 × 10, 10 × 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90 o 100 comprimidos bucodispersables.

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**

SUBSTIPHARM 24 Rue Erlanger

75016 Paris

Francia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Septiembre 2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>)