

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levocetirizina NORMON 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Levocetirizina dihidrocloruro5 mg

Excipiente: Lactosa monohidrato 65 mg.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos y serigrafiados (“LC” marcado con punzón).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

El comprimido recubierto con película se administra por vía oral, tragándolo entero con ayuda de líquidos, y se puede tomar tanto en ayunas como con alimentos. Se recomienda que la dosis diaria se administre 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 ancianos con insuficiencia renal de moderada a severa (ver Uso en pacientes con insuficiencia renal).

Niños de 6 a 12 años:

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

Para niños de edad entre 2 y 6 años no es posible ajustar la dosis, con la formulación de comprimidos recubiertos. Se recomienda usar una formulación pediátrica de levocetirizina.

Pacientes con 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:

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

72 x creatinina en suero (mg/dl)

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia 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 una vez cada 2 días
Grave	< 30	1 comprimido 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 los niños con insuficiencia renal.

Pacientes con 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 Uso en pacientes con insuficiencia renal).

Duración del tratamiento:

La rinitis alérgica intermitente (síntomas durante < 4 días/semana o durante menos de 4 semanas) 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 > 4 días/semana y durante más de 4 semanas) se puede proponer un tratamiento continuo al paciente durante el periodo de exposición a los alérgenos. Actualmente se dispone de experiencia clínica con comprimidos de 5 mg de levocetirizina recubiertos con película durante un periodo de tratamiento de 6 meses. Para urticaria crónica y rinitis alérgica crónica existe experiencia clínica de hasta un año con el compuesto racémico.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a levocetirizina, o a alguno de los excipientes, o a cualquier derivado piperazínico.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda utilizar la formulación de comprimidos recubiertos con película en niños menores de 6 años ya que esta formulación no permite adaptar la dosis adecuadamente. Se recomienda usar una formulación pediátrica de levocetirizina.

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

Advertencia sobre 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.

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 había interacciones clínicamente relevantes (con pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazol, eritromicina, azitromicina, glipizida y diazepam). 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.

La absorción de levocetirizina no se reduce con la comida, 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 efectos sobre el sistema nervioso central, aunque se ha demostrado que el compuesto racémico cetirizina no potencia el efecto 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 estudios clínicos comparativos no han mostrado evidencias de que 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 pueden experimentar somnolencia, fatiga y astenia durante el tratamiento con levocetirizina NORMON. 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

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 presentó 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 de fármaco 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 $< 1/10$):

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: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), como astenia o dolor abdominal.

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

Además de las reacciones adversas descritas durante los ensayos clínicos y anteriormente mencionadas, en la experiencia post-comercialización se han descrito casos muy raros de las siguientes reacciones adversas al fármaco.

- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.
- Trastornos psiquiátricos: agresión, agitación.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsión.
- Trastornos oculares: alteraciones visuales, crisis oculógira (frecuencia no conocida).
- Trastornos cardíacos: palpitaciones.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas.
- Trastornos hepato biliares: hepatitis.
- Trastornos de la piel o del tejido subcutáneo: edema angioneurótico, erupción fija del fármaco, prurito, erupción, urticaria
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia.
- Exploraciones complementarias: incremento de peso, pruebas de la función hepática alteradas.

4.9. Sobredosis

a) Síntomas

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

b) 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 tras una ingesta a corto plazo. La levocetirizina no se elimina de forma efectiva por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihistamínico de uso sistémico, derivado piperazínico, código ATC: R06AE09

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 vida media 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.

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 desloratidina 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 se mantuvo durante 24 horas ($p < 0,001$), en comparación con el placebo y la desloratidina.

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.

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de la levocetirizina en varios ensayos clínicos, con diseño dobleceigo y controlados con placebo en pacientes adultos que padecían de rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne o rinitis alérgica persistente. La 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 clínicamente 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

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 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.

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la levocetirizina son lineales respecto a la dosis independiente del tiempo, con una baja variabilidad entre 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 es rápida y ampliamente absorbida tras ser administrada por vía oral. 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 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 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 traspaso de la barrera hematoencefálica. En ratas y perros, los niveles tisulares más elevados se encuentran 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 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 los 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 interactúe con otras sustancias o viceversa.

Eliminación:

La vida media en plasma y 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 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.

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%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Sílice coloidal
Estearato de magnesio
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Talco
Macrogol 6000

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Levocetirizina NORMON 5 mg se presenta en envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos con película en blister de PVC-PVDC60/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No procede.

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

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018