

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### TIRIZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclorhidrato de Levocetirizina ..... 5,0 mg

Excipientes: (Almidón Pregelatinizado, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Macrogol y Talco) c.s.

#### USO ADULTO Y PEDIÁTRICO

##### Uso oral

**Este producto es equivalente terapéutico.**

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Diclorhidrato de Levocetirizina presente en la formulación es un R-enantiómero de racemato de clorhidrato de cetirizina, pudiendo ser utilizado en el tratamiento de síntomas asociados con las condiciones alérgicas tales como: Rinitis alérgica estacional, incluyendo síntomas oculares, rinitis alérgica permanente y urticaria idiopática crónica.

**Farmacodinamia:** La Levocetirizina es un antagonista de los receptores de histamina H1, activo cuando se administra por vía oral, potente, selectivo y de larga duración. La Levocetirizina es similar a cetirizina, libre de efectos colinérgicos y de bajo efecto sedativo.

A través de estudios realizados con ketoconazol, eritromicina, azitromicina, cimetidina y pseudoefedrina, se demostró que estos fármacos no interactúan con cetirizina o viceversa.

Una disminución del 20% en el clearance de cetirizina fue verificado cuando se administró con teofilina. Pero esta alteración no fue considerada de relevancia clínica. La disposición de la Levocetirizina es similar cuando se administra como enantiómero único o como racemato.

La Levocetirizina posee la misma farmacodinamia y actividad anti-H1 de cetirizina. La Levocetirizina es levemente metabolizada y no tiene ningún efecto sobre la actividad del citocromo CYP del hígado. De este modo ningún estudio de interacción específica droga – droga fue conducido con Levocetirizina.

La Levocetirizina es excretada tanto por filtración glomerular como secreción tubular. El potencial de drogas como Probenecid, en afectar la excreción renal, no fue estudiado. Entre tanto el impacto máximo esperado debe ser de 50% de la reducción en el clearance renal.

**Absorción:** La Levocetirizina es rápida y altamente absorbida después de la administración oral. Después de una dosis oral de 5 mg radiomarcada, 85,4% y 12,9% de la dosis fueron recuperadas en la orina y en las heces respectivamente.

El equilibrio de excreción fue verificado estando cerca del 100%, un valor más alto si se compara con aquel medido previamente para cetirizina (79,7% de la dosis). El  $T_{max}$  fue alcanzado aproximadamente 1 hora después de la administración. El  $C_{max}$  de Levocetirizina fue equivalente cuando se administró a una dosis equivalente como enantiómero simple o como racemato. Una rápida y extensa absorción de Levocetirizina es consistente durante los estudios realizados tanto con Levocetirizina como con cetirizina.

La influencia de una buena alimentación en la farmacocinética de Levocetirizina fue evaluada y fue verificada, que el alimento prolonga la absorción por 1,25 hrs, reduciendo la  $C_{max}$  en 35%. En tanto el AUC no fue afectado. Estos efectos no fueron considerados como clínicamente importantes y la Levocetirizina puede ser administrada con o sin alimentos.

La unión a proteínas con Levocetirizina radiomarcada, medida por ultrafiltración in vivo, fue de 96.1% en 1 hora, estando muy cercano de la verificación in vitro de la unión a proteínas plasmáticas en concentraciones de 0,2 a 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en el mismo estudio (94,8 a 95,0%).

**Eliminación/excreción:** La Levocetirizina es eliminada por excreción renal en gran cantidad. El metabolismo es una menor vía de eliminación. Estos metabolitos son primeramente eliminados en la orina. El total recuperado excretado en las heces y orina después de una dosis de 168 hrs fue de 98,3% de la dosis. La vida media en voluntarios adultos mayores es de aproximadamente 8 hrs (aproximadamente 40% mayor que el enantiómero S).

Ha sido demostrado que la cetirizina es excretada en la leche materna, de este modo la administración de la Levocetirizina en mujeres que están amamantando es contraindicada.

#### **Casos especiales:**

Paciente con insuficiencia renal: 2 estudios fueron conducidos en individuos con compromiso renal. El primero fue un estudio de dosis única, en individuos con diferentes grados de insuficiencia renal, y el segundo un estudio de dosis única en individuos sometidos a hemodiálisis. Como es esperado el clearance corporal total y el clearance renal de la Levocetirizina estuvieron reducidos en individuos con compromiso de la función renal en 40%, que en aquellos con  $Cl_{cr}$  medio de 62  $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  y en un 70% en aquellos con  $Cl_{cr}$  de 26  $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ . El clearance de la Levocetirizina está correlacionado como  $CL_{cr}$ .

En individuos anúricos (etapa final de enfermedad renal), el clearance corporal total de Levocetirizina está disminuido en aproximadamente en el 80%, comparado a individuos normales ( $Cl_{cr} > 90 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) y la vida media fue de 41 hrs.

La unión de Levocetirizina a las proteínas plasmáticas no fue alterada en individuos con la función renal comprometida. Pero en individuos anúricos la unión a proteínas plasmáticas en el  $T_{max}$  fue de 86,6% comparado a 90% individuos normales.

Enfermos con función renal comprometida necesitan de dosis diarias de Levocetirizina reducidas y/o intervalos de dosis mayores comparados con los pacientes con función renal normal.

Ninguna dosis suplementaria en pacientes sujetos a hemodiálisis debe ser administrada.

Pacientes con insuficiencia hepática: La Levocetirizina es metabolizada en el hígado en pequeña cantidad (menor al 20%), su margen terapéutico es amplio y aproximadamente 86% de la dosis es excretada sin modificaciones. De este modo es improbable que reducciones mínimas del clearance llevaran a una toxicidad directa o por aumento de su interacción con otras drogas. Sin embargo, en pacientes con compromiso hepático y con concomitante reducción en la función renal, se recomienda ajustes de la dosis. Estudios clínicos publicados demuestran que la Levocetirizina fue eficaz en el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica, aliviando todo los síntomas relatados. (Estornudos, prurito, congestión nasal, así como lagrimeo, prurito y enrojecimiento de los ojos).

La incidencia de efectos adversos informados fue comparable entre el tratamiento con Levocetirizina y el grupo placebo.

En la dosis recomendada de 5 mg al día, no hubo incidencia excesiva de somnolencia en comparación al grupo de tratamiento con placebo.

En las dosis terapéuticas recomendadas la Levocetirizina no interfiere con el desempeño psicomotor o sobre la capacidad de manejar vehículos en estudios clínicos.

### **INDICACIÓN**

Diclorhidrato de Levocetirizina está indicado en el tratamiento de los síntomas asociados a enfermedades alérgicas como: Rinitis alérgica estacional (Incluido síntomas oculares). Rinitis alérgicas permanentes o urticaria crónica idiopática.

### **CONTRAINDICACIONES**

Diclorhidrato de Levocetirizina está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la Levocetirizina o cetirizina, o a cualquier otro componente derivado de la formulación o a cualquier derivado piperazínico.

Diclorhidrato de Levocetirizina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal terminal con clearance de creatinina interior a 10 mL/min; y en pacientes con compromiso de la función renal asociada con compromiso de la función hepática. En este caso se debe hacer ajuste de dosis.

### **MODO DE USO Y CUIDADOS DE CONSERVACIÓN DESPUÉS DE ABIERTO**

El comprimido debe ser administrado por vía oral, ingerido una sola vez, con ayuda de líquidos con o sin alimentos.

**Este medicamento no puede ser partido o masticado.**

Conservar el producto en su envase original, a temperatura ambiente (15°C – 30°C) proteger de la humedad.

### **POSOLOGÍA**

El comprimido es administrado por vía oral, siendo ingerido con la ayuda de líquidos, pudiendo ser administrado con o sin alimentos. Se recomienda que la dosis diaria sea administrada de una sola vez.

**Uso en adultos o adolescentes a partir de 12 años:** La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 comprimido al día).

**Niños de 6 a 12 años:** una dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 comprimido al día). Para niños menores de 6 años todavía no es posible ajustar una dosis en función del peso.

**Uso en adultos mayores:** Se recomienda ajustar una dosis en adultos mayores con insuficiencia renal de leve a moderada (ver Uso en pacientes con insuficiencia renal).

**Uso en pacientes con insuficiencia renal:** Los intervalos de dosis deben ser individualizados de acuerdo a la función renal. Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis de acuerdo al procedimiento. Para utilizar esta dosificación es preciso disponer de un estimado del clearance de creatinina ( $CL_{cr}$ ) del paciente, en mL/min. El valor del ( $CL_{cr}$ ) (en mL/min) puede ser estimado a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) mediante la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} \times 0.85 \text{ para mujeres}}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/mL)}}$$

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Grupo	Clearance 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 dos días
Severa	10 - 29	1 comprimido, una vez cada 3 días
Enfermedad renal terminal - pacientes que necesitan de diálisis	< 10	Contraindicado

**Uso en pacientes con insuficiencia renal hepática:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tienen solo insuficiencia hepática.

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes que tienen insuficiencia hepática y renal (ver más arriba, "Uso en pacientes con insuficiencia renal").

**Duración del tratamiento:** La duración del tratamiento depende del tipo, de duración y curso de los síntomas. Para rinitis alérgicas estacionales agudas o fiebre de heno, de 3 a 6 semanas, en caso de exposiciones al polen durante ciertos periodos de tiempo, una semana puede ser suficiente. Actualmente se dispone de experiencia clínica con comprimidos recubiertos de 5 mg de Levocetirizina durante un periodo de tratamiento de 4 semanas.

Para urticaria crónica y rinitis alérgica crónica existe experiencia clínica de hace un año con un compuesto racémico, y hace 18 meses en pacientes con prurito asociado a dermatitis atópica.

#### **ADVERTENCIAS**

No se recomienda la utilización de diclorhidrato de Levocetirizina en niños menores de 6 años de edad ya que los comprimidos disponibles no permiten el ajuste de dosis.

Se recomienda precaución de la ingesta en concomitancia con alcohol (ver Interacciones).

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactosa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben hacer uso de este medicamento.

#### **Uso en Embarazo o Lactancia:**

Los datos disponibles y evaluados sobre mujeres embarazadas indican que la cetirizina no tiene efectos adversos en el embarazo o la salud del feto o recién nacido. Hasta el momento no se dispone de datos epidemiológicos relevantes. También no se dispone de datos clínicos de utilización de Levocetirizina en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indicaron efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, en el desarrollo embrionario o fetal, en el parto o desarrollo postnatal. En tanto se debe tomar precauciones en prescribir un producto.

No se recomienda el uso de Levocetirizina durante el periodo de amamantamiento, pues la Levocetirizina puede ser excretada por la leche materna, a menos que el beneficio para la madre sea mayor que cualquier riesgo teórico para el niño.

**Efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:** Estudios clínicos comparativos no demostraron evidencias de que Levocetirizina, produzca alteraciones de atención, en capacidad de reacción y en la habilidad para conducir máquinas.

Sin embargo, se recomienda que los pacientes que deben conducir máquinas o realizar actividades potencialmente peligrosas, o utilizar máquinas, no deben superar la dosis recomendada y deben tener en cuenta su respuesta al fármaco. En pacientes sensibles o el uso concomitante con alcohol u otros depresores del SNC pueden producir una reducción adicional al estado de alerta o rendimiento.

**DURANTE EL TRATAMIENTO, EL PACIENTE NO DEBE CONDUCIR VEHÍCULOS U OPERAR MÁQUINAS, PUES SU HABILIDAD Y ATENCIÓN PUEDEN ESTAR DISMINUIDAS.**

**Uso en adultos mayores, niños y otros grupos de riesgo:**

La Levocetirizina puede ser usada por personas mayores, por sobre los 65 años, con la condición de que se tomen las mismas precauciones. En pacientes mayores con insuficiencia renal la dosis debe ser ajustada de acuerdo a las necesidades del paciente.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No fueron realizados estudios de interacción con Levocetirizina (incluyendo estudios con inductores de CYP 3A4). Estudios realizados con un compuesto racémico de cetirizina demostraron que no había interacciones clínicamente relevantes con Pseudoefedrina, Cimetidina, Ketoconazol, Eritromicina, Azitromicina, Glipizida, y Diazepam. En un estudio de dosis múltiple con teofilina (400 mg una vez al día), se observó una ligera disminución 16% en eliminación de cetirizina. La concentración de teofilina no se alteró con la administración concomitante de cetirizina.

La disposición de Levocetirizina es similar cuando es administrada como enantiómero o como racemato.

La Levocetirizina posee la misma farmacodinamia y actividad anti-H1 de cetirizina. La Levocetirizina es levemente metabolizada y no tiene ningún efecto sobre las actividades CYP del hígado. De este modo es poco probable que la Levocetirizina afecte el metabolismo de otras drogas o viceversa.

Los datos de interacción farmacocinéticos disponibles para cetirizina son también válidos para Levocetirizina. De este modo ningún estudio de interacción específica con Levocetirizina fue realizado.

Estudios realizados con Levocetirizina se verificó que la absorción de Levocetirizina no se redujo con la ingesta de alimentos. Pero la velocidad de absorción disminuyó; sin embargo, estos efectos no fueron considerados clínicamente importantes.

En pacientes sensibles a la administración simultánea de ceterizina o Levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC, podemos observar efectos sobre el sistema nervioso central, a pesar de que ya se ha demostrado que la forma racémica de cetirizina no potencializa el efecto del alcohol.

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Los efectos adversos son de naturaleza leve a moderado, siendo los más frecuentemente descritos: sequedad de boca, dolor de cabeza, fatiga y somnolencia.

Se observan otras reacciones adversas poco frecuentes, como astenia o dolor abdominal y constipación. En casos raros, fueron observados reacciones de hipersensibilidad y angioedema.

**SOBREDOSIS**

**Síntomas:** Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia en adultos y en niños inicialmente agitación e inquietud, seguida de somnolencia.

**Tratamiento en caso de sobredosis:** No existe ningún antídoto específico conocido contra la Levocetirizina. Si ocurre una sobredosis, se recomienda seguir un tratamiento sintomático de apoyo. Se podrá realizar lavado gástrico para una ingesta a corto plazo. La Levocetirizina no se elimina en forma efectiva por hemodiálisis.

**ALMACENAMIENTO**

Conservar el producto en su envase original, a temperatura ambiente (15°C – 30°C) y proteger de la humedad.