

ANALERG

LEVOCETIRIZINA

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina - Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: Levocetirizina diclorhidrato 5,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 63,50 mg; Celulosa microcristalina 30,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; dióxido de silicio coloidal 0,50 mg; Opadry® Y-1-7000 blanco 1,50 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: R06A E09

Antihistaminico para uso sistémico, derivado de la piperazina.

INDICACIONES

ANALERG está indicado para:

- El alivio de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.

- El alivio de los síntomas de la urticaria crónica idiopática.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

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

Estudios de unión revelaron que la levocetirizina tiene una alta afinidad por los receptores H1 humanos ($K_i = 3,2$ nmol/l). La levocetirizina tiene una afinidad dos veces mayor que 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 administración única, la levocetirizina muestra una ocupación de receptores del 90% a las 4 horas y 57% a las 24 horas.

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

La actividad farmacodinámica de la levocetirizina se ha estudiado en estudios controlados aleatorizados. En un estudio que compara los efectos de levocetirizina 5 mg y placebo sobre habón y eritema inducidos por histamina, el tratamiento con levocetirizina dio como resultado la formación significativamente disminuida de habón y eritema, la cual fue mayor en las primeras 12 horas y se prolongó durante 24 horas, ($p < 0,001$) en comparación con placebo y desloratadina.

El inicio de acción de levocetirizina 5 mg para el control de los síntomas inducidos por polen se ha observado una hora después del consumo del fármaco en estudios controlados con placebo en el modelo de cámara de exposición al alérgeno.

Los estudios in vitro (cámaras de Boyden y técnicas de capas celulares) muestran que la levocetirizina inhibe la migración transendotelial de eosinófilos inducida por la eotaxina a través de las células tanto dérmicas como pulmonares.

La levocetirizina inhibe la fase inicial de la reacción alérgica mediada por histamina y también reduce la migración de ciertas células inflamatorias y la liberación de ciertos mediadores asociados con la respuesta alérgica tardía. La eficacia y seguridad de la levocetirizina se ha demostrado en varios estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, realizados en pacientes adultos que sufren de rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne.

Se ha estudiado la seguridad y eficacia de los comprimidos de levocetirizina en dos estudios controlados con placebo, incluyendo pacientes de 6 a 12 años y que sufren de rinitis alérgica estacional y perenne, respectivamente. En ambos estudios, la levocetirizina mejoró significativamente los síntomas y aumento la calidad de vida en relación a la salud.

En un estudio clínico controlado con placebo, que incluyó 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 6 semanas. El tratamiento con levocetirizina resultó en una reducción significativa de la severidad del prurito durante la primera semana y durante el periodo total de tratamiento en comparación con placebo. Levocetirizina también resultó en una mayor mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología, en comparación con placebo.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La levocetirizina 5 mg ofrece un patrón similar de inhibición de habón y eritema inducidos por histamina que 10 mg de cetirizina. En cuanto a cetirizina, la acción sobre las reacciones cutáneas inducidas por histamina estuvo fuera de fase con las concentraciones plasmáticas. Los ECGs no mostraron efectos relevantes de levocetirizina sobre el intervalo QT.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la levocetirizina es lineal e independiente de la dosis y del tiempo y con baja variabilidad interindividual. El perfil farmacocinético es el mismo cuando se administra como enantiómero individual o cuando se administra como cetirizina. No se produce inversión quiral durante el proceso de absorción y eliminación.

Absorción

La levocetirizina se absorbe rápida y extensamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0,9 horas luego de la administración. El estado estacionario se alcanza después de dos días. Las concentraciones máximas suelen ser de 270ng/ml y 308 ng/ml después de una dosis única y de dosis repetidas de 5 mg una vez al día, respectivamente. El grado de absorción es independiente de la dosis y no se altera con los alimentos, pero el pico de concentración se reduce y retrasa.

Distribución

No hay datos disponibles de la distribución tisular en los seres humanos, ni sobre el pasaje de la levocetirizina a través de la barrera hematoencefálica. En ratas y perros, los niveles más altos de los tejidos se encuentran en hígado y riñones, y el más bajo en el compartimiento del sistema nervioso central.

La levocetirizina se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. 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 lo tanto, se espera que las diferencias resultantes de polimorfismo genético o la ingesta concomitante de inhibidores enzimáticos sean insignificantes. Las vías metabólicas incluyen la oxidación aromática, desalquilación N- y O- y la conjugación con taurina. Las vías de desalquilación están mediadas principalmente por CYP 3A4, mientras que la oxidación aromática involucra isoformas de CYP múltiples y/o no identificadas. La levocetirizina no tuvo ningún efecto sobre las actividades de las isoenzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 a concentraciones muy por encima de las concentraciones máximas alcanzadas tras una dosis de 5 mg por vía oral.

Debido a su bajo metabolismo y a la ausencia de inhibición metabólica potencial, la interacción de la levocetirizina con otras sustancias, o viceversa, es poco probable.

Eliminación

La vida media plasmática en adultos es de $7,9 \pm 1,9$ horas. La media del clearance corporal total aparente es de 0,63 ml/min/kg. La principal vía de excreción de la levocetirizina y sus metabolitos es por vía urinaria, alcanzando una media del 85,4% de la dosis. La excreción por vía fecal representa solo el 12,9% de la dosis. Levocetirizina se excreta por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Insuficiencia renal

La eliminación corporal aparente de levocetirizina se correlaciona con el clearance de creatinina. Por lo tanto, se recomienda ajustar los intervalos de dosificación de levocetirizina, basándose en el clearance de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. En sujetos anúricos y con nefropatía terminal, el clearance total se reduce en aproximadamente un 80% en comparación con sujetos normales.

Datos pre-clínicos de seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad reproductiva.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ANALERG debe tomarse por vía oral. Ingerir los comprimidos recubiertos con líquido, con o sin alimentos.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

La dosis diaria recomendada es de 5 mg (un comprimido recubierto) una vez al día. Algunos pacientes pueden ser controlados adecuadamente con una dosis de 2,5 mg (1/2 comprimido recubierto).

Niños de 6 a 12 años

La dosis diaria recomendada es de 5 mg (un comprimido recubierto) al día. En los niños de 6 a 12 años se recomienda fraccionar la dosis en dos tomas de 2,5 mg (1/2 comprimido recubierto) administradas por la mañana y por la tarde. **ANALERG** no se recomienda para uso en niños menores de 6 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

A la fecha, no hay datos que sugieran que la dosis debe ser reducida en pacientes de edad avanzada, siempre que la función renal sea normal. Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave: no hay datos para documentar la relación eficacia/seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la levocetirizina se excreta principalmente por vía renal (ver Propiedades Farmacocinéticas), en los casos en que no pueda utilizarse un tratamiento alternativo, los intervalos entre dosis deben ser individualizados según la función renal. Referirse a la tabla siguiente y ajustar la dosis como

se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, se requiere una estimación del clearance de creatinina del paciente (CLcr), en ml/min. El CLcr (ml/min) se puede estimar a partir de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la fórmula siguiente:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (Kg)}]}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\text{x } 0,85 \text{ solo para mujeres})$$

Ajuste de dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal:

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min)	Dosificación y frecuencia
Normal	≥ 80	Un comprimido diario
Leve	50 - 79	Un comprimido diario
Moderada	30 - 49	Un comprimido cada 2 días
Severa	30	Un comprimido cada 3 días
Enfermedad renal en etapa terminal - pacientes sometidos a diálisis	10	Contraindicado

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, la dosis deberá ser ajustada en base a cada individuo, teniendo en cuenta el clearance renal del paciente, su edad y su peso corporal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática únicamente.

Pacientes con insuficiencia hepática y renal

Se recomienda el ajuste de la dosis (ver arriba Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa renal)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la levocetirizina, a cualquiera de los excipientes, a la hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina.

Pacientes con insuficiencia renal grave y clearance de creatinina menor a 10 ml/min.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar comprimidos recubiertos con película de levocetirizina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No exceder la dosis indicada.

A dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel en sangre de 0,5 g/l). No obstante, se recomienda precaución si se toma alcohol en forma concomitante. Se recomienda precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de convulsiones.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Debido a las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y al perfil de tolerancia de la levocetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. En realidad, no se informaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas en los estudios de interacciones farmacológicas realizados, especialmente con pseudoefedrina o teofilina (400 mg/día). El grado de absorción de la levocetirizina no se reduce con la comida, aunque la tasa de absorción es menor.

Embarazo y lactancia

Se encuentran disponibles muy pocos datos clínicos sobre embarazos expuestos. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas o en lactancia debido a que la levocetirizina pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Mediciones objetivas de la capacidad para conducir, la latencia del sueño y el desempeño en líneas de montaje no han demostrado ningún efecto clínicamente relevante con la dosis recomendada de 5 mg.

Los pacientes que intenten conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinarias no deben exceder la dosis recomendada y deben tener en cuenta su respuesta al medicamento. En estos pacientes sensibles, el uso concomitante con alcohol u otros depresores del SNC puede causar reducciones adicionales en el estado de alerta y alteración del desempeño.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de efectos adversos se ha definido como: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100), rara (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy rara (≥ 1/10000); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Frecuente	Infrecuente	Rara	Muy rara
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad	Shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Somnolencia	Agitación	Agresión /Confusión /Depresión/ Insomnio / Alucinaciones	Tics

	Frecuente	Infrecuente	Rara	Muy rara
Trastornos del sistema nerviosos	Mareos / Cefaleas	Parestesias	Convulsiones / Trastornos del movimiento	Disgeusia/ Síncope / Temblores / Distonía / Disquinesia
Trastornos oculares				Trastornos de acomodación / Visiónborrosa / Giro ocular
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis / Rinitis *			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal / Boca seca / Náuseas	Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Función hepática anormal (aumento de transaminasas; fosfatasa alcalina, gamma-Gt y bilirrubina)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Prurito / Erupción cutánea	Urticaria	Edema angioneurótico / Erupción fija por fármaco
Trastornos renales y urinarios				Disuria / Enuresis
Trastornos generales y del sitio de administración	Fatiga	Astenia / Malestar	Edema	
Exámenes complementarios			Aumento de peso	

* En niños

SOBREDOSIS

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis de levocetirizina se asocian principalmente con efectos sobre el SNC o con efectos que pueden sugerir un efecto anticolinérgico.

Los efectos adversos reportados después de una ingesta de al menos 5 veces la dosis diaria recomendada son: confusión, diarrea, mareos, fatiga, cefalea, malestar, midriasis, prurito, inquietud, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblor y retención urinaria.

Manejo de sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina.

En caso de sobredosis se recomienda tratamiento sintomático o de sostén. Se debe considerar el lavado gástrico después de la ingesta de corta ocurrencia.

ANALERG no se elimina efectivamente por diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el centro de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo; 10, 20, 30 comprimidos recubiertos.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.027

Fecha de revisión: Diciembre de 2011

Disposición ANMAT N° 8492/11



Elaborado en:

Virgilio 844 CABA o en Panamá 2121, Martínez

Pdo. de San Isidro - Pcia. Bs As.

Laboratorio Rontag S.A. Tel.: 0800-555-768824 (RONTAG)

Directora Técnica: Silvia Inés Gelli – Farmacéutica

LR511338