



SAVAL

Zival Levocetirizina 5 mg – Caja por 40 Comprimidos Recubierto



ZIVAL Comprimidos Laboratorio: SAVAL

Drogas:

- Levocetirizina

Acciones:

- Aparato Respiratorio:Antialérgicos Antihistamínicos

Acciones:

- Cada comprimido recubierto contiene: Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg. Excipientes c.s.
- Indicado en la prevención y el tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como rinitis alérgica estacional y perenne y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.
- Farmacología:** Levocetirizina es el enantiómero activo de la mezcla racémica de cetirizina, utilizado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y para la urticaria crónica idiopática. La droga exhibe antagonismo selectivo por los receptores H₁ de la histamina. En los estudios in vitro, levocetirizina ha demostrado poseer una afinidad dos veces superior por los receptores H₁ en comparación a cetirizina; y ser unas 10 veces más potente que el (S)-enantiómero. Las diferencias en las afinidades se han atribuido a los distintos tiempos de disociación del receptor H₁, siendo levocetirizina la que ha demostrado presentar un mayor tiempo de disociación. *Mecanismo de acción:* Los



principales efectos de levocetirizina son producto de la inhibición selectiva de los receptores H1. **Perfil farmacocinético:** *Absorción:* Levocetirizina se absorbe rápidamente tras la administración oral. En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0.9 horas después de la administración del comprimido. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de exposición (área bajo la curva) de levocetirizina, sin embargo el Tmax se retrasa a 1.25 horas y la Cmax disminuye en un 36% después de la administración junto con una comida rica en grasas. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg (10 ml) de solución oral de levocetirizina, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 0.5 horas post-dosis. *Distribución:* Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Tras la administración oral, el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0.4 l/kg. *Metabolismo:* Menos del 14% de una dosis única de levocetirizina se metaboliza en el hígado. Las vías metabólicas identificadas incluyen la oxidación aromática, N y O-desalquilación (a través de la CYP 3A4) y la conjugación con taurina. Al igual que cetirizina, al menos 13 metabolitos son detectados en la orina después de la administración de dosis orales de 5 mg de levocetirizina. Presenta una vida media de alrededor de 7 a 9 horas tras la administración oral. *Excreción:* Clearance renal de 29 ml/min, valor que se calculó después de la administración de una dosis oral única de 5 mg en sujetos sanos. La excreción del fármaco es principalmente renal, cerca del 85.4% se elimina como droga y metabolitos; y alrededor del 80% se excreta como fármaco inalterado. Levocetirizina se excreta por secreción tubular activa y por filtración glomerular. La excreción a través de las heces representa sólo el 12.9%. El clearance total es de aproximadamente 0.6 ml/min/kg. **Farmacocinética en poblaciones especiales:** *Pacientes pediátricos:* En un estudio farmacocinético en donde se administró oralmente una dosis de 5 mg de levocetirizina a 14 niños de 6 a 11 años de edad, con un peso corporal comprendido entre los 20 y 40 kg, se observaron valores de C_{máx} y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La Tmax fue de 1.2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%. *Pacientes geriátricos:* Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina 1 vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes. Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes. *Género:* Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres (7.08 ± 1.72 h) que en hombres (8.62 ± 1.84 h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres (0.67 ± 0.16 ml/min/kg) es comparable al de los hombres (0.59 ± 0.12 ml/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal. *Raza:* El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observado diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza. *Deterioro de la función renal:* El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente. El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 ml/min), levocetirizina está contraindicada. La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%. *Deterioro de la función hepática:* La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral. Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Vía de administración:** Vía oral. **Dosis:** según prescripción médica. **Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:** La dosis recomendada de Zival es de 5 mg (1 comprimido) 1 vez al día, por la noche. **Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática:** *En adultos y niños de 12 años en adelante con:* Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 ml/min): se recomienda 2.5 mg 1 vez al día. Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-49 ml/min): se recomienda 2.5 mg 1 vez cada 2 días. Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-29 ml/min): se recomienda 2.5 mg 2 veces por semana (una vez cada 3-4 días). Los



pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 ml/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores:** Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la discontinuación del tratamiento fue la somnolencia (0.5%). La tabla 1 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años a los que se les administró dosis de 2.5 mg o 5 mg de levocetirizina. [Ver Tabla](#) Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia menor al 2%, pero superior al grupo placebo, en adultos y adolescentes mayores de 12 años a los que se les administró levocetirizina son: síncope (0.2%) y aumento de peso (0.5%). **Pacientes pediátricos 6 a 12 años de edad:** La tabla 2 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos de 6 a 12 años a los que se les administró 5 mg de levocetirizina. [Ver Tabla](#) **Alteraciones de las pruebas de laboratorio:** Elevaciones de la bilirrubina en sangre y de las transaminasas se reportaron en <1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la discontinuación del tratamiento en ningún paciente. **Experiencia post-comercialización:** Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado efectos colaterales de hipersensibilidad y anafilaxia, edema angioneurótico, erupción cutánea, prurito, urticaria, convulsiones, agresividad, agitación, alteraciones visuales, palpitaciones, disnea, náuseas, hepatitis y mialgias. Dado que levocetirizina es el principal componente farmacológicamente activo de la cetirizina, se deben tener en cuenta otros eventos adversos potencialmente graves descritos tras la administración de cetirizina; estos eventos adversos podrían también producirse durante el tratamiento con levocetirizina: alucinaciones, ideas suicidas, discinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y la muerte fetal.
- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producirse reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias. No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 ml/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis. Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.
- Durante los ensayos clínicos se ha reportado la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes tratados con levocetirizina. Los pacientes deben ser advertidos de no participar o realizar actividades peligrosas que requieran estar en alerta mental completa o en actividades que requieran un alto grado de coordinación motora, como sería utilizar maquinaria o conducir un vehículo, después de la ingestión de levocetirizina. El uso concurrente de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse por posibles incrementos en la depresión del SNC y la somnolencia. Los pacientes con alteraciones de la función renal tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes. **Uso en ancianos y/o pacientes debilitados:** Los estudios clínicos de levocetirizina no incluyeron un número suficiente de pacientes por sobre los 65 años de edad, con el fin de determinar si estos responden de manera diferente a lo observado en pacientes jóvenes. Otros informes, dentro de la experiencia clínica, no han identificado diferencias en las respuestas terapéuticas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando con la dosis efectiva más baja posible. **Deterioro renal:** Se sabe que levocetirizina es excretada fundamentalmente por los riñones, el riesgo de desarrollar reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer de una disfunción renal, se recomienda administrar con precaución. **Insuficiencia hepática:** Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por los riñones, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática. **Información para pacientes:** Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos que implica realizar actividades peligrosas después de haber ingerido levocetirizina, especialmente aquellas actividades en donde se requiera estar en completa alerta mental, y/o un alto grado de coordinación motriz, como utilizar maquinaria o conducir un vehículo. Los pacientes deberán evitar el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.
- **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:** *Carcinogénesis:* No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de



carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce. **Mutagénesis:** Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones. **Deterioro de la fertilidad:** En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos). **Embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No hay estudios adecuados y bien controlados que hayan determinado el riesgo que corre el feto cuando se administra este medicamento durante el embarazo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, se recomienda que la levocetirizina se utilice durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario. **Lactancia:** En ratones, cetirizina ha causado retraso en la ganancia de peso por parte de las crías durante la lactancia, con dosis equivalentes aproximadamente a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los estudios en perros beagle, indicaron que aproximadamente el 3% de la dosis de cetirizina se excreta en la leche. Cetirizina se excreta en la leche humana. Debido a que también se espera que levocetirizina se excrete en la leche humana, el uso de este medicamento en las madres lactantes no se recomienda.

- Los datos in vitro indican que levocetirizina probablemente produce interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan algunos medicamentos. No existen estudios in vivo de interacciones fármaco-fármaco con levocetirizina, sin embargo se han realizado estudios de interacciones con cetirizina racémica, y reacciones similares podrían esperarse para levocetirizina. **Antipirina, azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, teofilina y pseudoefedrina:** Estudios de interacciones farmacocinéticas realizados con cetirizina demostraron que no interactúa con antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol. Se reportó una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto. **Ritonavir:** La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.
- Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia. La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). **Tratamiento general de la sobredosis:** No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.
- Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad. Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
- Envase conteniendo 40 comprimidos.