1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

LEVIGRIX®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Levocetirizina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tableta

Cada tableta contiene:
Diclorhidrato de Levocetirizina…….. 5.0 mg
Excipientes cbp…… 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Está indicado para el tratamiento de los síntomas asociados con condiciones alérgicas como:
Rinitis alérgica estacional (incluyendo síntomas oculares).
Rinitis alérgica perenne.
Urticaria idiopática crónica (UIC).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

Farmacocinética.
La farmacocinética de la Levocetirizina es lineal e independiente de la dosis y del tiempo con baja variabilidad entre los sujetos. El perfil farmacocinético es el mismo que se presenta al administrar únicamente el enantiómero o cuando se administra como cetirizina. No se observan inversiones quirales durante los procesos de absorción y eliminación.

Absorción: la Levocetirizina se absorbe rápida y extensamente después de su administración oral.

En adultos las concentraciones plasmáticas pico son alcanzadas 0.9 horas después de la dosificación. . El estado estacionario se alcanza después de dos días. Las concentraciones pico típicas son de 270 y 308 ng/mL luego de una dosis única o una dosis repetida de 5 mg una vez al día, respectivamente. La tasa de absorción es independiente de la dosis y no se altera con los alimentos, pero la concentración pico se reduce y se retrasa.

Distribución: No hay datos de distribución en humanos ni los concernientes al paso de levocetirizina a través de la barrera hematoencefálica.

La Levocetirizina se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. La distribución de la Levocetirizina es restrictiva, ya que su volumen de distribución es de 0.4 L/kg.

Metabolismo: La tasa metabólica de la Levocetirizina en humanos es menor al 14% de la dosis administrada, aunque se observan diferencias debidas al polimorfismo genético o a la administración concomitante de

inhibidores enzimáticos se espera que sean insignificantes. Las vías metabólicas incluyen la oxidación aromática, las reacciones de N- y O- dealquilación y conjugación con taurina. Las vías de dealquilación están mediadas principalmente por CYP 3A4, mientras que la oxidación aromática involucra múltiples isoformas de CYP y/o no identificadas.

La Levocetirizina no tiene efecto sobre la actividad de las isoenzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 a concentraciones muy superiores a la concentración pico alcanzada luego de la administración de una dosis oral de 5 mg.

Debido a su escaso metabolismo y a su ausencia de potencial de inhibición metabólica, la interacción de la Levocetirizina con otros fármacos y viceversa es muy improbable.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos es de 7.9 ± 1.9 horas. La vida media es más corta en niños pequeños. El promedio de depuración aparente corporal total es de 0.63 mL/min/kg. La ruta de eliminación principal de la levocetirizina y sus metabolitos es por vía urinaria, tomando como promedio el 85.4% de la dosis. Por vía fecal se elimina el 12.9% de la dosis. La levocetirizina se excreta por filtración glomerular y por secreción tubular activa.

Insuficiencia renal: La depuración corporal aparente de levocetirizina se correlaciona con la depuración de creatinina. Por lo que se recomienda ajustar los intervalos de dosificación de levocetirizina, basándose en los patrones de depuración de creatinina en los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. En sujetos anúricos en estado terminal, la depuración corporal total disminuye en cerca del 80% comparado con pacientes normales. La cantidad de levocetirizina excretada durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas es menor al 10%.

Población pediátrica: Los datos de un estudio farmacocinético pediátrico con administración oral de una dosis única de 5 mg de levocetirizina en 14 niños de 6 a 11 años, con un peso corporal en un rango de entre 20 y 40 kg, muestran que los valores de Cmáx y AUC son cerca de 2 veces mayores que los reportados en sujetos adultos sanos en un estudio comparativo cruzado. La Cmáx media fue de 450 ng/mL, presentándose en un tiempo promedio de 1.2 horas, normalizada con el peso, el aclaramiento corporal total fue un 30% mayor, y la vida media de eliminación fue un 24% más corta en los pacientes pediátricos que en adultos. No se han conducido estudios farmacocinéticos dedicados en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. Se llevó a cabo un análisis poblacional retrospectivo de la farmacocinética en 324 sujetos (181 niños de 1 a 5 años de edad, 18 niños de 6 a 11 años y 124 adultos de 18 a 55 años de edad) quienes recibieron dosis únicas o múltiples de levocetirizina en un rango de 1.25 a 30 mg. Los datos generados a partir de dicho análisis indicaron que la administración de 1.25 mg una vez al día a niños de 6 meses a 5 años de edad se espera resulten en concentraciones plasmáticas similares a aquellas en adultos que reciben 5 mg una vez al día.

Pacientes geriátricos: Los datos farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada están disponibles de forma limitada. Después de una administración oral diaria una vez al día de 30 mg de levocetirizina repetida durante 6 días en 9 sujetos de edad avanzada (65-74 años de edad), el aclaramiento corporal total fue aproximadamente 33% más bajo en comparación a adultos jóvenes. La disposición de cetirizina racémica ha demostrado ser dependiente de la función renal más que de la edad. Este hallazgo sería también aplicable para la levocetirizina, ya que ambas levocetirizina y cetirizina, son excretadas en la orina. Por lo tanto, la dosis de levocetirizina debe ser ajustada de acuerdo a la función renal en 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 vida media fue ligeramente más corta en mujeres (7.08 ±1.72 horas) que en los hombres (8.62 ± 1.84 horas); sin embargo, el aclaramiento oral corporal ajustado al peso en mujeres (0.67 ± 0.16 mL/min/kg) parece ser comparable al de los hombres (0.59 ± 0.12 mL/min/kg). Las mismas dosis diarias e intervalos de dosificación son aplicables para hombres y mujeres con función renal normal.

Raza: No se ha estudiado el efecto de la raza en la levocetirizina. Dado que la levocetirizina se excreta primariamente de forma renal, y no hay diferencias raciales importantes en el aclaramiento de creatinina, no se espera que las características farmacocinéticas de la levocetirizina sean diferentes entre las razas. No se han observado diferencias relacionadas a la raza en la cinética de la cetirizina racémica.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de levocetirizina en pacientes con insuficiencia hepática no ha sido probada. Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (hepatocelulares, colestáticas y cirrosis biliar) a quienes se administran 10 o 20 mg del compuesto racémico de cetirizina en una dosis única tienen un aumento del 50% en la vida media junto con una disminución del 40% en el aclaramiento en comparación a sujetos sanos.

Farmacodinamia:
Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínico para uso sistémico, derivado de piperazina, ATC código R06A E09.

La levocetirizina, el enantiómero (R) de la cetirizina, es un antagonista potente y selectivo de los receptores periféricos H_1.

Estudios de unión a receptores han demostrado que la levocetirizina tiene una alta afinidad por los receptores humanos H_1 (K_i = 3.2 nmol/L). La levocetirizina tiene afinidad dos veces mayor que la cetirizina (K_i = 6.3 nmol/L). La levocetirizina se disocia de los receptores H_1 con una vida media de 115 ± 38 min.

Después de una administración única la levocetirizina presenta una ocupación de 90% del receptor a las 4 horas y 57% a las 24 horas.

Estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos demostraron que, con la mitad de la dosis, la levocetirizina tiene una actividad comparable a la cetirizina al probarse en piel y nariz.

La actividad farmacodinámica de la levocetirizina ha sido estudiada en estudios controlados aleatorizados: En un estudio que compara los efectos de levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg y placebo sobre eritema y ronchas inducidos por histamina, el tratamiento con levocetirizina resultó en una disminución significativa de formación de eritema y ronchas perceptiblemente más alta en las primeras 12 horas y duró por 24 horas, ($p < 0.001$) comparado con el placebo y la desloratadina.

El inicio de la acción de levocetirizina 5 mg para controlar síntomas inducidos por polen se ha observado una hora posterior a la toma del producto en estudios controlados con placebo en el modelo de cámara de desafío alergénico.

Estudios *in vitro* (técnicas de la cámara de Boyden y capas celulares) muestran que la levocetirizina inhibe la migración transendotelial de eosinófilos inducidos por eotaxina a través de las células dérmicas y pulmonares.

Los modelos animales *in vivo* y *ex vivo* no mostraron efectos significativos sobre la actividad colinérgica y serotoninérgica. Sin embargo, en los estudios clínicos, la sequedad de boca fue más común con levocetirizina que con placebo. Los estudios *in vitro* de unión al receptor, no han demostrado una afinidad medible para otros receptores diferentes a H_1. Los estudios autoradiográficos con levocetirizina radiomarcada, realizados en ratas, han demostrado una penetración insignificante en el cerebro. Los experimentos *ex vivo* en ratón han demostrado que la levocetirizina administrada sistémicamente no ocupa significativamente los receptores cerebrales H_1.

Un estudio farmacodinámico experimental *in vivo* (técnica de cámara cutánea) mostró tres efectos inhibitorios principales de la levocetirizina 5 mg en las primeras 6 horas de una reacción alérgica inducida por polen, al compararse contra placebo en 14 pacientes adultos. Estos efectos fueron: inhibición de la liberación de VCAM-1, modulación de la permeabilidad vascular y disminución en la migración de eosinófilos. La eficacia y seguridad de la levocetirizina ha sido demostrada en varios estudios clínicos, con diseño doble ciego, controlados con placebo, realizados en pacientes con rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne o rinitis alérgica persistente. La levocetirizina ha mostrado mejoría significativa de los síntomas de rinitis alérgica, incluida obstrucción nasal en algunos estudios.
Un estudio clínico de 6 meses, realizado en 551 pacientes (incluyendo 278 pacientes tratados con levocetirizina), que sufrían de rinitis alérgica persistente (los síntomas estaban presentes 4 días a la semana, durante por lo menos 4 semanas consecutivas) y sensibilizados a los ácaros del polvo casero y al polen del pasto, demostró que la dosis de 5 mg de levocetirizina fue clínica y estadísticamente más potente en comparación al placebo, en el alivio de la calificación total de los síntomas de rinitis alérgica, durante todo el estudio, sin ninguna taquifilaxia. Durante todo el estudio, la levocetirizina mejoró de forma significativa la calidad de vida de los pacientes.

La seguridad y eficacia pediátricas de las tabletas de levocetirizina han sido estudiadas en dos estudios clínicos controlados con placebo incluyendo pacientes de 6 a 12 años que padecían rinitis alérgica estacional y perenne, respectivamente. En ambos estudios, la levocetirizina mejoró de forma significativa los síntomas, y aumentó la calidad de vida relacionada con la salud.

En niños menores de 6 años, la seguridad clínica se ha establecido a través de diversos estudios de terapia a corto o largo plazo:

– Un estudio clínico en el cual 29 niños entre 2 y 6 años de edad con rinitis alérgica fueron tratados con levocetirizina 1.25 mg dos veces al día durante 4 semanas.

– Un estudio clínico en el cual 114 niños entre 1 y 5 años de edad con rinitis alérgica o urticaria idiopática crónica fueron tratados con levocetirizina 1.25 mg dos veces al día durante 2 semanas.

– Un estudio clínico en el cual 45 niños entre 6 y 11 meses de edad con rinitis alérgica o urticaria idiopática crónica fueron tratados con levocetirizina 1.25 mg una vez al día durante 2 semanas un estudio a largo plazo (18 meses) en 255 sujetos atópicos tratados con levocetirizina de entre 12 y 24 meses de edad al momento de su inclusión.

El perfil de seguridad fue similar a aquel observado en estudios de corto plazo conducidos en niños de entre 1 y 5 años de edad.

En un estudio clínico placebo-controlado realizado en 166 pacientes que padecían de urticaria idiopática crónica, 85 pacientes fueron tratados con placebo y 81 pacientes con levocetirizina 5 mg una vez al día

durante seis semanas. El tratamiento con levocetirizina resultó en una disminución significativa del prurito severo durante la primera semana y durante el periodo total del tratamiento con respecto a placebo.

La levocetirizina también mejoró la calidad de vida relacionada con la salud según lo determinado por el índice de calidad de vida de dermatología con respecto a placebo.

La urticaria idiopática crónica fue estudiada como modelo para condiciones del tipo urticaria. Dado que la liberación de histamina es un factor causal de las enfermedades tipo urticaria, se espera que la levocetirizina sea efectiva para proporcionar un alivio sintomático de otras condiciones tipo urticaria, en adición a la urticaria idiopática crónica.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: La acción sobre las reacciones en la piel inducidas por histamina estaba fuera de fase con las concentraciones plasmáticas. Los ECGs no mostraron efectos relevantes de la levocitirizina administrada a dosis 6 veces mayores que la recomendada sobre el intervalo QT.

6. CONTRAINDICACIONES.

El uso de Levocetirizina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, a hidroxicina, cetirizina, u otros derivados de la piperazina o a otros componentes de la fórmula.

Pacientes con disfunción renal severa con depuración de creatinina menor a 10 mL/min. Debido a la presencia de lactosa los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa Lapp o la malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar las tabletas.

El uso de Levocetirizina también está contraindicado en niños con insuficiencia renal.

7. PRECAUCIONES GENERALES.

Se recomienda tomar precauciones con el consumo de alcohol (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de retención urinaria (ej. Lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que Levocetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

El uso de las tabletas no se recomienda en niños menores de 6 años debido a que la formulación no permite una adaptación apropiada a la dosis. Se recomienda el uso de la formulación pediátrica de levocetirizina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Estudios clínicos comparativos no han revelado ninguna evidencia de que la levocetirizina en las dosis recomendadas deteriore la alerta mental, reactividad o capacidad de conducir. Sin embargo, algunos pacientes podrían experimentar somnolencia, fatiga y astenia bajo tratamiento con Levocetirizina. Por lo tanto, los pacientes que tengan que conducir o realizar actividades potencialmente peligrosas u operar maquinaria, deben tomar en cuenta su respuesta individual al medicamento.

En pacientes sensibles, el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central puede causar reducciones adicionales en las reacciones de alerta y el desempeño.

Se debe tener precaución en pacientes con epilepsia y en pacientes con riesgo de convulsión, ya que Levocetirizina podría agravar la crisis.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

No hay resultados clínicos disponibles de exposición a Levocetirizina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican directa o indirectamente efectos dañinos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto y el desarrollo posnatal.

No debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

La cetirizina es excretada en la leche materna. Dado que es esperable que la levocetirizina también se excrete en la leche materna, no se recomienda el uso de Levocetirizina en madres en período de lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Experiencia en Ensayos Clínicos.

La información de seguridad que se describe a continuación refleja la exposición de Levocetirizina en 2,708 pacientes, con rinitis alérgica estacional o perenne o con urticaria idiopática crónica, en 14 ensayos clínicos controlados de 1 semana a 6 meses de duración.

La información de seguridad a corto plazo (exposición hasta 6 semanas) para adultos y adolescentes, se basa en ocho ensayos clínicos en los que 1,896 pacientes (825 hombres y 1,071 mujeres de 12 años o más) fueron tratados con Levocetirizina 2.5, 5 o 10 mg una vez al día en la tarde.

La información de seguridad a corto plazo en pacientes pediátricos, está basada en dos ensayos clínicos en los que 243 niños con rinitis alérgica estacional o perenne (162 hombre y 81 mujeres de 6 a 12 años), fueron tratados con Levocetirizina de 5mg una vez al día por 4 a 6 semanas; un ensayo clínico en que 114 niños (65 hombres y 49 mujeres de 1 a 5 años de edad) con rinitis alérgica o urticaria idiopática crónica fueron tratados con Levocetirizina 1.25 mg dos veces al día por 2 semanas; y un ensayo clínico en el que 45 niños (28 hombres y 17 mujeres entre 6 y 11 meses de edad) con síntomas de rinitis alérgica o urticaria crónica fueron tratados con Levocetirizina 1.25 mg una vez al día por 2 semanas.

La información de seguridad a largo plazo (exposición de 4 a 6 meses) en adultos y adolescentes, se basó en dos ensayos clínicos en los que 428 pacientes (190 hombres y 238 mujeres) con rinitis alérgica fueron expuestos a Levocetirizina 5mg una vez al día. La información de seguridad a largo plazo también está disponible de un estudio de 18 meses en 255 pacientes de entre 12 – 24 meses de edad tratados con Levocetirizina.

Adultos y Adolescentes de 12 años y más.

En estudios de hasta 6 semanas de duración, la edad promedio de los pacientes adultos y adolescentes fue de 32 años, 44% de los pacientes hombres y 56% mujeres, siendo la gran mayoría caucásicos (más del 90%)

En ensayos controlados por placebo de 1-6 semanas de duración, los eventos adversos más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, resequedad de la boca y faringitis, en su mayoría de intensidad leve a moderada. La somnolencia con Levocetirizina se manifestó en las dosis de 2.5, 5 y 10 mg y fue el evento adverso que más comúnmente llevó a abandonar el tratamiento (0.5%).

La tabla 1 muestra una lista de reacciones adversas recopiladas mayor o igual al 2% en pacientes de 12 años o más, expuestos a Levocetirizina 2.5 mg o 5 mg en ocho ensayos clínicos controlados por placebo y que fueron más comunes con Levocetirizina que con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en ≥ 2 %* de los sujetos de 12 años y más expuestos a Levocetirizina 2.5 mg o 5 mg una vez al día en ensayos clínicos controlados con placebo de 1 – 6 semanas de duración.

Reacciones Adversas	Levocetirizina 2.5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1,070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	22 (5%)	61 (6%)	16 (2%)
Nasofaringitis	25 (6%)	40 (4 %)	28 (3%)
Fatiga	5 (1%)	46 (4%)	20 (2%)
Resequedad Bucal	12 (3%)	26 (2%)	11 (1%)
Faringitis	10 (2%)	12 (1%)	9 (1%)

*Redondeado al porcentaje más cercano.

En adultos y adolescentes entre 12 años y más, expuestos a Levocetirizina, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas adicionales de importancia clínica que con placebo, como son síncope (0.2%) y aumento de peso (0.5 %).

Pacientes Pediátricos entre 6 y 12 años de edad.

Un total de 243 pacientes pediátricos entre 6 y 12 años, recibieron Levocetirizina 5 mg una vez al día en dos ensayos de corto plazo, controlados por placebo, doble ciego. La edad promedio de los pacientes fue de 9.8 años, 79 (32%) entre 6 y 8 años y 50% caucásicos. La tabla 2 indica las reacciones adversas informadas mayores o iguales a 2%, de los pacientes de entre 6-12 años expuestos a Levocetirizina 5 mg en un ensayo clínico controlado por placebo y que fueron más comunes con Levocetirizina que con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en ≥ 2% de los pacientes entre 6-12 años expuestos a Levocetirizina 5 mg una vez al día en Ensayos clínicos controlados por placebo con una duración de 4 y 6 semanas.

Reacciones Adversas	Levocetirizina 5mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pirexia	10 (4%)	5 (2%)
Tos	8 (3%)	2 (< 1 %)
Somnolencia	7 (3%)	1 (< 1%)
Epistaxis	6 (2%)	1 (< 1%)

*Redondeado al porcentaje más cercano.

Pacientes Pediátricos entre 1 y 5 años de edad.

Un total de 114 pacientes pediátricos entre 1 y 5 años recibieron Levocetirizina 1.25 mg dos veces al día por dos semanas, en un estudio de seguridad, doble ciego, controlado por placebo. La edad promedio de los pacientes fue de 3.8 años, 32% de entre 1 y 2 años, 71 % caucásicos y 18% negros. La tabla 3 muestra los eventos adversos que se informaron en un porcentaje mayor o igual a 2% en los pacientes de entre 1 y 5 años expuestos a Levocetirizina 1.25 mg dos veces al día en el estudio de seguridad controlado por placebo y que se dieron mayormente con Levocetirizina que con placebo.

Tabla 3. Reacciones Adversas Reportadas en ≥ 2% de los pacientes entre 1-5 años expuestos a Levocetirizina 1.25 mg dos veces al día en un ensayo clínico de 2 semanas controlado por placebo.

Reacciones adversas	Levocetirizina 1.25 mg Dos veces al día (n = 114)	Placebo (n = 59)
Pirexia	5 (4%)	1 (2%)
Diarrea	4 (4%)	2 (3%)
Vómitos	4 (4%)	2 (3%)
Otitis Media	3 (3%)	0 (0%)

*Redondeo al porcentaje más cercano.

Pacientes Pediátricos entre 6 y 11 meses.

En un estudio de seguridad doble-ciego, controlado por placebo, un total de 45 pacientes entre 6 y 11 meses recibieron Levocetirizina 1.25mg una vez al día por dos semanas. La edad promedio de los pacientes fue de 9 meses, 51 % caucásicos y 31 % negros. Se reportaron eventos adversos en más de un paciente (ej. Mayor o igual a 3% de los pacientes) entre 6 y 11 meses expuestos a Levocetirizina 1.25 mg una vez al día, en el ensayo de seguridad controlado por placebo, siendo más comunes con Levocetirizina que con placebo. Los que incluyeron diarrea y estreñimiento en 6 (13%), 1 (4%), 3 (7%) y 1(4%) niños en los grupos de Levocetirizina y placebo respectivamente.

Experiencias en Ensayos Clínicos de Largo Plazo.

En dos ensayos clínicos controlados, 428 pacientes (190 hombres y 238 mujeres) de 12 años y más fueron tratados con Levocetirizina 5 mg una vez al día por 4 o 6 meses. Las características y perfil de seguridad de los pacientes eran similares a los vistos en estudios a corto plazo. Diez (2.3%) pacientes tratados con Levocetirizina abandonaron debido a somnolencia, fatiga o astenia comparado con 2 (< 1%) del grupo placebo.

Se reportó aumento de la bilirrubina y transaminasas en < 1% de los pacientes en el ensayo clínico. La elevación fue transitoria y no llevó al abandono de ningún paciente.

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 (> 1 / 10); frecuentes (>1 / 100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1 / 1000 a < 1 / 100); raras (>1 / 10,000 a < 1 / 1,000); muy raras (< 1 / 10,000) y frecuencia no conocida o casos aislados.

SOC	Muy Común (>1/10)	Común (< 1/100; > 1/10)	Poco común (< 1/1000; > 1/100)	Raro (> 1/10000; < 1/1000)	Muy raro (<1/10000), Caso Aislado (< 3 casos reportados)
Trastornos cardiacos				Taquicardia	Palpitaciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia
Trastornos oculares					Alteraciones visuales Visión borrosa. Iridociclitis. Crisis oculógiras
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Boca seca Nausea	Diarrea		Vómito
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	Choque anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Aumento del apetito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia. Artralgia
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Dolor de cabeza	Parestesia	Convulsiones Trastornos del movimiento	Disgeusia Sincope Temblores Distonia Disquinesia

Trastornos psiquiátricos	Somnolencia	Agitación		Agresión. Confusión. Depresión. Alucinaciones Insomnio	Pensamientos suicidas. Pesadillas.
Trastornos renales y urinarios					Disuria. Enuresis. Retención urinaria.
Trastornos hepatobiliares					Función hepática anormal (incremento de: transaminasas, fosfatasa alcalina, y bilirubina). Hepatitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito Rash	Urticaria	Edema angioneurotico. Erupción fija del fármaco.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga.	Astenia Malestar	Edema	
Exploraciones complementarias				Aumento de peso	
Trastorno del oído y laberinto					Vértigo

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Información *in vitro* indica que la Levocetirizina no produce interacción farmacológica a través de la inhibición o inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos en el hígado.
No se han realizado estudios de interacción con levocetirizina (incluyendo estudios con inductores del CYP3A4); los estudios con el compuesto racemato cetirizina demostraron que no se producen interacciones

adversas relevantes clínicamente (con antipirina, pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazol, eritromicina, azitromicina, glipizida y diazepam).

Se observó una pequeña disminución en la depuración de cetirizina (16%) en un estudio de dosificación múltiple con teofilina (400 mg/día) mientras que la disponibilidad de teofilina , no fue alterada con la administración concomitante de cetirizina. En un estudio de dosis múltiple de ritonavir (600 mg dos veces al día) y cetirizina (10 mg por día) la tasa de exposición de cetirizina fue incrementada en un 40% mientras la disposición de ritonavir se alteró ligeramente (-11%) con relación a la administración concomitante de cetirizina.

La tasa de absorción de Levocetirizina no se reduce con el consumo de alimentos, pero su velocidad de absorción se ve disminuida.

En pacientes sensibles, la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol o algún otro depresor del sistema nervioso central puede producir efectos sobre éste, aunque se ha demostrado que la mezcla de dextrocetirizina y Levocetirizina no potencia los efectos del alcohol.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

No se conoce a la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro para los seres humanos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción, genotoxicidad o carcinogenicidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Levigrix® tabletas se administra por vía oral y puede ser tomado con o sin alimentos. Las tabletas se deben tomar enteras con algún líquido.

Niños de 6 a 12 años: La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 tableta).

Adultos y Adolescentes mayores de 12 años: La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 tableta).

Ancianos: Se recomienda ajustar la dosis para ancianos con disfunción renal de moderada a severa.

Adultos con disfunción renal: Los intervalos de dosificación deben individualizarse de acuerdo a la función renal del paciente. Debe referirse a la siguiente tabla para ajustar la dosis indicada. Para utilizar la tabla de dosificación se necesita conocer un estimado de la depuración de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min.

La estimación de la depuración de creatinina (CLcr) puede calcularse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), utilizado de la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140\text{-edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Si el paciente es mujer, debe multiplicarse el resultado por 0.85.

Dosis de ajuste para pacientes con disfunción renal.

Grupo (según insuficiencia renal)	Depuración de creatinina (mL/min)	Dosificación y frecuencia
Normal	³80	5 mg una vez al día.
Leve	50-79	5 mg una vez al día.
Moderada	30-49	5 mg una vez cada dos días.
Severa	<30	5 mg una vez cada tres días.
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	<10	Contraindicado

En pacientes pediátricos que sufren disfunción renal: La dosis tiene que ser ajustada individualmente tomando en cuenta la depuración renal del paciente y su peso corporal.

En pacientes con disfunción hepática: No se requiere ajustar la dosis a pacientes con disfunción hepática. En pacientes con disfunción hepática y disfunción renal se recomienda ajustar la dosis.

Duración de uso: Su uso depende del tipo, duración y curso del padecimiento.

En Rinitis Alérgica: De 4 a 6 semanas para la reducción significativa de la sintomatología.

La rinitis alérgica intermitente (síntomas menos de 4 días por semana o durante menos de 4 semanas), debe ser tratada de acuerdo a la enfermedad e historia clínica; puede detenerse el tratamiento una vez que los síntomas han desaparecido y puede iniciarse otra vez cuando reaparecen los síntomas.

Para rinitis alérgica persistente (síntomas más de 4 días por semana y durante más de 4 semanas), se puede proponer al paciente continuar la terapia durante el período de exposición a los alérgenos.

Existen actualmente datos de experiencia clínica con tabletas de 5mg de levocetirizina por un período de tratamiento de seis meses.

Para urticaria crónica y rinitis alérgica crónica, existe experiencia clínica disponible para el racemato hasta de un año.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

Los síntomas de una sobredosificación pueden incluir somnolencia en los adultos y en niños en un inicio agitación e inquietud, seguida por somnolencia.

No hay un antídoto específico para la Levocetirizina. Si se presentara una sobredosificación, se recomienda un tratamiento sintomático de apoyo. Puede considerarse un lavado gástrico al corto plazo después de la ingestión.
La Levocetirizina no se elimina de manera efectiva con la hemodiálisis.

15. PRESENTACIÓN.

Caja con blíster con 10, 20 o 30 tabletas de 5 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.

Consérvese a no más de 30 °C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.
No se use en el embarazo, la lactancia ni en niños menores de 6 años.
No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.
Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada.
En caso de presentar alguna sospecha de reacción adversa al medicamento, favor de reportarla a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@siegfried.com.mx o al teléfono 01-800-800-22-55.

18. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN.

HECHO EN MÉXICO POR:
SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.
Calle 2 No. 30, Fracc. Ind. Benito Juárez,
C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO.

Reg. No. 094M2009 SSA IV