LERTAMINE
Levocetirizina diclorhidrato 5 mg
Tabletas Recubiertas

COMPOSICIÓN:
Cada Tableta Recubierta contiene:
Levocetirizina diclorhidrato……5 mg
Excipientes c.s.p. ……1 Tab. Recubierta

INDICACIONES:
Tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y la urticaria idiopática crónica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: antihistamínico de uso sistémico, derivado piperazínico. Código ATC: R06A E09.
Mecanismo de acción:
Levocetirizina, enantiómero (R) de la Cetirizina, es un antagonista potente y selectivo de los receptores H1 periféricos.
Los estudios de afinidad han demostrado que Levocetirizina presenta una elevada afinidad por los receptores H1 humanos (Ki = 3,2 nmol/l). La afinidad de Levocetirizina es dos veces mayor que la de Cetirizina (Ki = 6,3 nmol/l). Levocetirizina se disocia de los receptores H1 con una vida media de 115 ± 38 min. Después de una única administración, 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, Levocetirizina presenta una actividad comparable a la de la Cetirizina tanto en la piel como en la nariz.
Efectos Farmacodinámicos:
Se ha estudiado la actividad farmacodinámica de Levocetirizina en ensayos randomizados y controlados:
En un ensayo se comparó los efectos de 5 mg de Levocetirizina, 5 mg de Desloratadina 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 Desloratadina.
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 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 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.
Relación farmacocinética/farmacodinámica:
5 mg de Levocetirizina aportan el mismo patrón de inhibición sobre el habón y el eritema inducidos por histamina que 10 mg de Cetirizina. Al igual que para Cetirizina, 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 Levocetirizina sobre el intervalo QT.

Propiedades farmacocinéticas:
Las propiedades farmacocinéticas de la Levocetirizina son lineales respecto a la dosis e independientes 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:
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 en el hígado y riñones, y los más bajos en el compartimento del SNC.
Levocetirizina se une a proteínas plasmáticas en un 90%. La distribución de Levocetirizina es restrictiva, ya que el volumen de distribución es 0,4 l/kg.
Biotransformación:
El grado de metabolismo de 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, N-desalquilación y O-desalquilación y 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.
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 interaccione con otras sustancias o viceversa.
Eliminación:
La vida media en plasma y en adultos es de 7,9 ± 1,9 horas. La depuración 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 ello 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:
La depuración corporal aparente de la Levocetirizina se correlaciona con la depuración de Creatinina. Por tanto, se recomienda ajustar los intervalos de administración de las dosis de Levocetirizina, tomando como base la depuración de Creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. En sujetos anúricos con enfermedad renal terminal, la depuración 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 %.

ADVERTENCIAS:
No se recomienda utilizar la formulación de tabletas recubiertas en niños menores de 6 años ya que esta formulación no permite adaptar la dosis adecuadamente. Para uso pediátrico se recomienda utilizar la formulación pediátrica de Levocetirizina.
Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.
Población pediátrica:
La administración de Levocetirizina a niños y lactantes menores de 2 años no está recomendada.
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

PRECAUCIONES:

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 post-natal.
Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas o lactantes.

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. Por lo tanto, los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta su respuesta al fármaco.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a la sustancia activa Levocetirizina o a cualquier derivado piperazínico, o a alguno de los excipientes.
Pacientes con enfermedad renal grave con una depuración de Creatinina inferior a 10 ml/min.

INTERACCIONES:
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 la depuración 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.

DOSIFICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Adultos y adolescentes a partir de 12 años:
La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 tableta recubierta).
Ancianos:
Se recomienda ajustar la dosis en ancianos con insuficiencia renal de moderada a severa (ver Pacientes con insuficiencia renal).
Población pediátrica:
Niños de 6 a 12 años:
La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 tableta recubierta).
Niños de 2 y 6 años:
Para niños de edad entre 2 y 6 años no es posible ajustar la dosis, con la formulación de tabletas recubiertas. Se recomienda usar una formulación pediátrica de Levocetirizina.
No se recomienda la administración de Levocetirizina en infantes y lactantes de menos de 2 años debido a que no existen datos en esta población.
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 de la depuración de Creatinina del paciente en ml/min. El valor (ml/min) se puede estimar a partir de la determinación de Creatinina en suero (mg/dl) mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{[140\text{-edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 para mujeres)}$$

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	1 tableta recubierta una vez al día
Leve	50 - 79	1 tableta recubierta una vez al día
Moderada	30 – 49	1 tableta recubierta una vez cada 2 días
Grave	< 30	1 tableta recubierta 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 la depuración 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.
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. Actualmente se dispone de experiencia clínica con tabletas recubiertas de 5 mg de Levocetirizina durante un período de tratamiento de 6 meses. Para urticaria crónica y rinitis alérgica crónica existe experiencia clínica de hasta un año con el compuesto racémico.
Forma de administración:
Los comprimidos recubiertos con película se administran por vía oral, tragándolos enteros 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.

REACCIONES ADVERSAS:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000)
Muy raras (< 1/10 000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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 debido 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: > 1/100, < 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: > 1/1.000, < 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:
Convulsiones
Trastornos oculares:
Alteraciones visuales
Trastornos cardíacos:
Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Disnea
Trastornos gastrointestinales:
Náuseas
Trastornos hepatobiliares:
Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Edema angioneurótico, erupción fija del fármaco, prurito, erupción, urticaria
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:
Mialgia
Exploraciones complementarias:
Aumento de peso, pruebas de la función hepática alteradas

TRATAMIENTO POR 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.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Almacenar a una temperatura no mayor a 30 °C, en envase hermético.
No utilice Lertamine después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
No utilice Lertamine si observa indicios visibles de deterioro.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

INFORMACIÓN ADICIONAL:

Composición de Lertamine:
- El principio activo es Levocetirizina diclorhidrato.
- Los demás componentes son lactosa supertab, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, talco, propilenglicol, polietilenglicol 6000.

Mantener fuera del alcance de los niños.
VENTA CON RECETA MÉDICA

Fabricado por:
Laboratorios PHARMED CORPORATION S.A.C.

Laboratorios Pharmed Corporation S.A.C.