

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	LEVOCETIRIZINA
Nombre Comercial y presentación:	XAZAL ® (lab. UCB Pharma) 5 mg 20 comprimidos con cubierta pelicular (11,17 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	-
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha evaluación:	Setiembre 2003
Fecha de comercialización:	Abril 2003
Tipo de autorización:	Reconocimiento mutuo (autorización inicial en Alemania)

INDICACIONES APROBADAS (1)

Tratamiento de los síntomas asociados a enfermedades alérgicas como:

- Rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares)
- Rinitis alérgica perenne
- Urticaria crónica idiopática

CONTRAINDICACIONES (1):

- Pacientes con enfermedad renal terminal con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/ min.
- Historia de hipersensibilidad a levocetirizina, a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico.

MECANISMO DE ACCIÓN (1,2)

Levocetirizina es el enantiómero (R) de cetirizina, antagonista de segunda generación de los receptores H₁. Levocetirizina es el enantiómero activo de cetirizina. La afinidad de levocetirizina por los receptores H₁ es dos veces mayor que la de cetirizina.

FARMACOCINÉTICA (1)

Levocetirizina tiene una buena absorción, alcanzando la concentración máxima a las 0,9 horas tras su administración. Los alimentos no influyen en su absorción. Se une a proteínas plasmáticas en un 90%. Se metaboliza menos del 14% de la dosis. Parece poco probable que interaccione con otras sustancias. El 85,4% de la dosis de levocetirizina y sus metabolitos se excreta por la orina y sólo el 12,9% por las heces. En caso de insuficiencia renal se debe ajustar el intervalo posológico.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

- Los comprimidos tienen cubierta pelicular por lo que se deben tragar enteros.
- Adultos y niños a partir de 6 años: un comprimido de 5 mg una vez al día, con independencia de las comidas.
- Ancianos: se debe ajustar la dosis en los ancianos con insuficiencia renal.
- Niños menores de 6 años: no se recomienda, ya que los comprimidos no permiten ajustar la dosis en función del peso.

Ajuste posológico en insuficiencia renal:

	ClCr (ml/min)	Pauta
Normal	≥80	1 comprimido / 24 horas
Leve	50-79	1 comprimido / 24 horas
Moderada	30-49	1 comprimido / 48 horas
Severa	<30	1 comprimido / 72 horas
Enfermedad renal terminal - diálisis	<10	Contraindicado

Insuficiencia hepática: no es preciso ajustar la pauta posológica.

EFICACIA CLÍNICA

No hay ningún ensayo clínico en fase III publicado frente a cetirizina ni frente a ningún otro antihistamínico. En un estudio no publicado se comparó levocetirizina frente a cetirizina durante una semana en 797 pacientes con rinitis alérgica estacional, siendo la eficacia de ambos similar y superior a placebo (3).

Hasta el momento se han publicado dos ensayos clínicos en fase III de levocetirizina frente a placebo, uno en pacientes con rinitis alérgica estacional y el otro en rinitis alérgica perenne.

Rinitis alérgica estacional (4)

Se trata de un estudio de búsqueda de dosis controlado frente a placebo, aleatorizado y doble ciego. Se incluyen 470 pacientes que pueden recibir placebo, levocetirizina 2,5 mg, levocetirizina 5 mg o levocetirizina 10 mg una vez al día durante dos semanas. El resultado principal es el cambio sobre el nivel basal de la media global de la escala T4SS (Total Four-Symptom Score) que mide: estornudos, rinorrea, prurito nasal y prurito ocular con puntuaciones verbales de 0-3 puntos para cada síntoma (rango total de puntos 0-12). Se anticipa un efecto placebo de dos puntos, por lo que se requiere un efecto mínimo de 1 punto del tratamiento activo respecto a placebo. Las 3 dosis de levocetirizina consiguen disminuciones en el valor global de la escala T4SS a lo largo de todo el periodo respecto a placebo. Las diferencias respecto a placebo son 0,91; 1,11 y 1,61 unidades ($p \leq 0,001$) con las dosis de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente (levocetirizina 2,5 mg no cumple por tanto el criterio de eficacia preespecificado).

Se ve una relación dosis-dependiente ($p < 0,0001$).

Los efectos adversos fueron leves-moderados e incluyeron dolor de cabeza, somnolencia, fatiga y boca seca, siendo mayor la incidencia con la dosis de 10 mg. No se realizaron electrocardiogramas para verificar que no hubiese modificaciones del intervalo QTc.

Los autores concluyen que levocetirizina 5 mg fue la dosis con una mejor relación beneficio/riesgo.

Rinitis alérgica perenne (5)

En este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo participaron 294 pacientes que recibieron placebo o levocetirizina 5 mg una vez al día durante 6 semanas. El resultado principal es el cambio en la escala T4SS. Levocetirizina consigue una disminución de 1,22 unidades ($p \leq 0,001$) en la 1ª y 4ª semana del tratamiento.

Levocetirizina disminuye la congestión nasal a lo largo de todo el tratamiento: 1,17 (0,70-1,64; $p < 0,001$) a las seis semanas, si bien esta variable no se incluyó entre los objetivos del estudio y por lo tanto no se puede valorar su relevancia.

Los efectos adversos fueron leves a moderados. Los pacientes en tratamiento con levocetirizina experimentaron con mayor frecuencia somnolencia. No se registraron modificaciones en el intervalo QTc.

Los autores concluyen que levocetirizina 5 mg es eficaz y segura en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne y destacan la reducción en la congestión nasal conseguida.

Urticaria crónica idiopática

No se ha publicado ningún ensayo en esta indicación.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM) (1):

A las dosis recomendadas de 5 mg diarios, se han comunicado reacciones en un 4% de pacientes más que con placebo. La incidencia de reacciones adversas ligeramente sedativas como somnolencia, fatiga y astenia fueron más comunes (8,1%) con 5 mg de levocetirizina que con placebo (3,1%).

Advertencias y precauciones (1):

- No utilizar en menores de 6 años porque los comprimidos no permiten el ajuste posológico.
- Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactosa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.
- Se recomienda que los pacientes que vayan a conducir o a realizar actividades potencialmente peligrosas no superen la dosis recomendada.

Utilización en situaciones especiales (1)

- Según datos obtenidos en un número limitado de embarazadas, cetirizina parece que no tiene efectos adversos sobre el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre levocetirizina.
- No se recomienda su uso durante la lactancia.

Interacciones (1)

- No hay estudios de interacciones con levocetirizina. En los estudios realizados con el compuesto racémico, cetirizina, no se han observado interacciones clínicamente relevantes.
- En pacientes sensibles, la administración conjunta con alcohol u otros depresores del SNC puede tener efectos sobre el SNC, aunque se ha demostrado que cetirizina no potencia el efecto del alcohol.

CONCLUSIÓN.

Levocetirizina es el isómero activo de cetirizina y, al igual que ésta, está indicada en rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática crónica. 10 mg de cetirizina equivalen a 5 mg de levocetirizina.

Hasta el momento se han publicado dos ensayos clínicos de levocetirizina frente a placebo, uno en rinitis alérgica perenne y el otro de búsqueda de dosis en pacientes con rinitis alérgica estacional. En ambos demuestra ser superior a placebo en el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica.

No se han publicado ensayos clínicos en fase III comparativos con cetirizina ni con ningún otro antihistamínico.

Los efectos adversos hallados en los ensayos clínicos son similares a los de cetirizina: somnolencia, fatiga y astenia. No parece prolongar el intervalo QTc, (si bien, para la detección de este efecto adverso, haría falta estudiar una población mayor).

Levocetirizina no aporta ninguna ventaja en términos de eficacia, seguridad y posología respecto al compuesto original, cetirizina, y además tiene un coste superior. Su comercialización obedece a una estrategia de la industria farmacéutica para prolongar la cuota de mercado de cetirizina ya que ha expirado la patente y se ha comercializado como medicamento genérico

FRASE RESUMEN: "CONTINUAR UTILIZANDO EL TRATAMIENTO CONSIDERADO ACTUALMENTE DE ELECCIÓN POR SU IGUALDAD EN TÉRMINOS DE EFICACIA, SEGURIDAD Y PAUTA POSOLÓGICA RESPECTO AL NUEVO MEDICAMENTO"

CALIFICACIÓN: " NO APORTA NADA NUEVO "

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica Xazal (Laboratorio UCB Pharma, S.A.).
2. Levocetirizine. En: Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, editores. DRUGDEX® System. MICROMEDEX Inc. Englewood (Colorado);2003.
3. Prescrire Rédaction. Levocetirizine (Xyzall®): me too: juste l'enantiomère actif de la cétirizine. Rev Prescr 2003;23(240):411-2.
4. Leynadier F, Mees K, Arendt C, Pinelli ME. Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. Acta oto-rhino-laryngologica belg 2001; 55:305-12.
5. Potter PC. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. Allergy 2003; 58(9): 893-9.

ANEXO 1. ESTUDIOS RINITIS ALÉRGICA ESTACIONAL (RAE)

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(4) Leynadier F et al. Acta otorh belg 2001; 55:305-12</p> <p>Escala Jadad= 3 ptos Aleatorizado: sí Doble ciego: sí Pérdidas: sí Aleator apropiada: no Ciego apropiado: no</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>Es un estudio de búsqueda de dosis de 2 semanas de duración.</p> <p>OBJETIVO: Determinar la dosis con la mejor relación beneficio/riesgo en pacientes con RAE.</p> <p>VARIABLE PRINCIPAL: Cambio sobre el nivel basal de la media global de la escala T4SS (Total Four-Symptom Score) que mide estornudos, rinorrea, prurito nasal y prurito ocular con puntuaciones verbales de 0-3 puntos para cada síntoma. Se anticipa un efecto placebo de 2 puntos por lo que se requiere un efecto mínimo de 1 punto (50%) del tratamiento activo frente a placebo.</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: - Puntuación de cada síntoma individual en la escala T4SS - T4SS en cada visita - Juicio global del investigador sobre la eficacia - Media global de T4SS en clima seco - Reacciones adversas (RAM)</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: 18-65 años con diagnóstico de RAE por polen de césped o hierbas, de al menos 2 años de evolución y con necesidad de tratamiento médico. Síntomas de rinitis activa y test dérmico positivo al ingreso en el estudio. Puntuación mínima de 6 en la escala T4SS</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Infección de la garganta o las fosas nasales o paranasales en la última semana, rinitis vasomotora, poliposis nasal obstructiva, desviación obstructora del tabique nasal, sinusitis. Tratamiento con astemizol, ketotifeno, corticoides sistémicos, cromoglicato nasal u ocular, descongestionantes, otros antihistamínicos, desensibilización en fase ascendente. Pacientes en los que se predice una baja adherencia, que han participado en un ensayo en los últimos 3 meses o con</p>	<p>N= 470 placebo (119) levocetirizina 2,5 mg (117) levocetirizina 5 mg (116) levocetirizina 10 mg (118)</p> <p>1 vez al día durante 2 semanas. Desde abril hasta agosto.</p> <p>Diariamente, y antes de la toma del medicamento, los pacientes evaluaron en un cuaderno la severidad de los síntomas durante las 24 horas previas. Hicieron 3 visitas al investigador: antes de comenzar el estudio, al final de la 1ª semana y al final de la 2ª semana.</p> <p>Abandonos: - totales: 24%, 9%, 12% y 9% - por RAM: 3; 0; 2 y 3 pacientes - por falta de eficacia: 19%; 7%; 7% y 6% de los pacientes en el grupo placebo, levocetirizina 2,5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente</p>	<p>VARIABLE PRINCIPAL: Los niveles basales en la escala T4SS en cada uno de los grupos son: 7,94 en el grupo placebo 7,83 en el grupo de levocetirizina 2,5 mg 7,45 en el grupo de levocetirizina 5 mg 7,15 en el grupo de levocetirizina 10 mg</p> <p>Las 3 dosis de levocetirizina consiguen disminuciones en el valor global de la escala T4SS a lo largo de todo el periodo respecto a placebo. Las diferencias "ajustadas" respecto a placebo son: levocetirizina 2,5 mg: 0,91 (0,27-1,55; p=0,001) que supone una mejoría del 34% levocetirizina 5 mg: 1,1 (0,47-1,75; p=0,0001) que supone una mejoría del 41% levocetirizina 10 mg: 1,61 (0,96-2,25; p=0,0001) que supone una mejoría del 61%</p> <p>Se ve una relación dosis-dependiente (p<0,0001).</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: - Excepto en el caso de la congestión nasal, levocetirizina disminuye la puntuación de cada uno de los síntomas individuales con las 3 dosis al compararlo con placebo (p<0,002) - Al estudiar la disminución de T4SS en cada visita, levocetirizina es mejor que placebo en la visita de la 1ª semana (p=0,0001) y en la de la segunda (p=0,0049). Los síntomas globales (excepto la congestión nasal) fueron significativamente mejores que placebo con las dosis de 5 mg y 10 mg pero no con la de 2,5 mg. - Según los investigadores, levocetirizina consiguió mejorar el efecto del placebo (p=0,001) - Media global de T4SS en clima seco: se señalan en porcentaje en una tabla y en la discusión. No se indica su significación estadística. La mejoría es de 33%, 44%, 46% y 53% para placebo, levocetirizina 2,5 mg, 5</p>	<p>Aunque es por intención de tratar, en la tabla en la que se reflejan los resultados no se incluyen en N a 3 pacientes que no completaron los diarios.</p> <p>No citan expresamente el nº que completa el estudio ¿417?</p> <p>No dicen cuántos pacientes de cada grupo toman medicamentos prohibidos (9-11 en cada grupo)</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	cambios recientes en su entorno.		<p>mg y 10 mg respectivamente.</p> <p>- RAM: La mayoría fueron leves-moderadas y se notificaron en el 33%, 30%, 32% y 45% para placebo, levocetirizina 2,5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente. El dolor de cabeza fue el más notificado.</p> <p>No se señala que hagan ECG para descartar aumento del intervalo QTc</p> <p>Se concluye que la dosis de 5 mg es la que tiene mejor relación beneficio/riesgo.</p>	

RINITIS ALÉRGICA PERENNE (RAP)

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(5) Potter PC Allergy 2003; 58(9): 893-9</p> <p>Escala Jadad= 4 pts Aleatorizado: sí Doble ciego: sí Pérdidas: sí Aleator apropiada: no Ciego apropiado: sí</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: Determinar la eficacia y seguridad de levocetirizina 5 mg en adolescentes y adultos con RAP</p> <p>VARIABLE PRINCIPAL: Cambio en la 1ª y 4ª semana sobre el nivel basal de la media global de la escala T4SS (Total Four-Symptom Score) que mide estornudos, rinorrea, prurito nasal y prurito ocular con puntuaciones verbales de 0-3 puntos para cada síntoma. Debido al importante efecto placebo, se requiere un efecto mínimo del 50% en el grupo de levocetirizina respecto a placebo durante la primera semana.</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: - Puntuación media de la escala T4SS en las 6 semanas de tratamiento - Puntuación media de la escala T4SS en las semanas 2-6 - Puntuación de cada síntoma individual (prurito nasal, prurito ocular, rinorrea, estornudos) en la escala T4SS en la 1ª semana, en la 4ª semana y a lo largo de todo el periodo de tratamiento - Congestión nasal en los distintos periodos</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: >12 años con diagnóstico de RAP por ácaros del polvo de casa determinado mediante prueba dérmica o test radioalergosorbente. Puntuación mínima de 5 en la escala T4SS</p>	<p>N= 294 144: placebo 150: levocetirizina 5 mg 1 vez al día durante 6 semanas.</p> <p>Periodo de estudio: 8 semanas - 1 semana: previa - 6 semanas: tratamiento - 1 semana: post-tratamiento</p> <p>Diariamente, y antes de la toma del medicamento, los pacientes evaluaron en un cuaderno la severidad de los síntomas durante las 24 horas previas.</p> <p>Hicieron 6 visitas al investigador: inicial, de randomización, 2 visitas de control, al final del tratamiento y 1 semana después (diagrama en figura 1)</p> <p>Abandonos: 18 pacientes (5 en grupo de levocetirizina y 13 en el de placebo) - por falta de eficacia: 2 en levocetirizina y 8 en placebo - por RAM u otras causas: no lo indican.</p>	<p>VARIABLE PRINCIPAL: 1ª semana - Mejoría de levocetirizina respecto a placebo en la escala T4SS: 1,22 (0,73-1,71; p<0,001), supone una mejoría del 86% 4ª semana - Mejoría de levocetirizina respecto a placebo en la escala T4SS: 1,22 (0,76-1,69; p<0,001), supone una mejoría del 56%</p> <p>VARIABLES SECUNDARIAS: - Puntuación de T4SS en las 6 semanas de tratamiento: mejoría de levocetirizina respecto a placebo: 1,17 (0,70-1,64; p<0,001), supone una mejoría del 47% - Puntuación de T4SS en las semanas 2-6: no se señala - Puntuación de cada síntoma individual en la 1ª, la 4ª semana y en todo el periodo de tratamiento: sólo señalan los resultados en la 1ª semana. Levocetirizina mejora todos los síntomas individuales con p<0,01 (tabla 3) - Congestión nasal en los distintos periodos: levocetirizina disminuye la congestión más que placebo en la 1ª semana (0,43 vs 0,17 placebo; p=0,002); las 4 primeras semanas (0,55 vs 0,27; p<0,001) y las 6 semanas (0,59 vs 0,32; p<0,001)</p> <p>SEGURIDAD: 60,0% de los pacientes en el grupo levocetirizina y 68,1% del grupo placebo sufrieron al menos 1 RAM.</p>	<p>El objetivo de mejora en la 1ª y 4ª semana no se corresponde con el diseño a 8 semanas ni con que sea una patología crónica. Parece que lo han puesto a posteriori.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</p> <p>Pacientes con rinitis alérgica estacional que podría cambiar la intensidad de la sintomatología en el periodo de estudio.</p> <p>Infección de la garganta, nariz u oído en las últimas 2 semanas; asma que requiere tratamiento; dermatitis atópica o urticaria en tratamiento con antihistamínicos o corticoides; rinitis vasomotora; rinitis medicamentosa.</p> <p>Tratamientos prohibidos desde 1 semana antes de empezar el ensayo: astemizol, ketotifeno, corticoides sistémicos o tópicos, cromoglicato, descongestionantes, otros antihistamínicos, desensibilización en fase ascendente, tratamientos tópicos nasales u oculares, antiasmáticos que no sean β2-agonistas.</p>		<p>No se señala cuántos pacientes se retiran por RAM.</p> <p>El dolor de cabeza fue la RAM más frecuente (34,7% en ambos grupos), seguido de los síntomas gripales (16,7% de levocetirizina y 13,9% de placebo) y las infecciones del tracto respiratorio superior (6,7% de levocetirizina y 9,0% de placebo). La incidencia de somnolencia fue mayor en el grupo de levocetirizina (6,0% vs 2,8%).</p> <p>Un paciente sufrió un aumento de la GPT que se resolvió espontáneamente a los 9 días.</p> <p>No hubo aumentos del intervalo QTc</p>	

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.