



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8492

BUENOS AIRES, 16 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016028-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ANALERG / LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5,00 mg, aprobada por Certificado N° 53.027.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MD
G



DISPOSICIÓN N° 8492

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Que a fojas 99 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ANALERG / LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5,00 mg, aprobada por Certificado N° 53.027 y Disposición N° 3151/06, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 30 a 50.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3151/06 los prospectos autorizados por las fojas 30 a 36 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

9
H



DISPOSICIÓN N°

8 4 9 2

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.027 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016028-11-2

DISPOSICIÓN N° 8 4 9 2

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8492** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.027 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ANALERG / LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3151/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001121-06-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 3439/08.-	Prospectos de fs. 30 a 50, corresponde desglosar de fs. 30 a 36.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.027 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....16 DIC. 2011.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-016028-11-2

DISPOSICIÓN N° **8492**

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

PROYECTO DE PROSPECTO**ANALERG**
LEVOCETIRIZINA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICION

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 TERAPEUTICA

Código ATC: R06A E09

Antihistamínico 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 FARMACOLOGICAS**Acción Farmacológica**

La levocetirizina, el enantiómero (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 de 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.


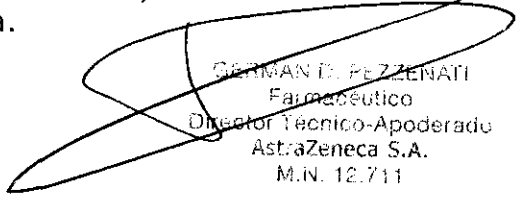
Estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos demuestran que, a la mitad de la dosis, la levocetirizina tiene una actividad comparable a cetirizina, tanto en la piel como en la nariz.

La actividad farmacodinámica de la levocetirizina se ha estudiado en estudios controlados aleatorizados. En un estudio que compara los efectos de levocetirizina 5 mg, desloratadina 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 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.

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

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 pediátrica 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 aumentó 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 seis semanas. El tratamiento con levocetirizina resultó en una reducción significativa de la severidad del prurito durante la primera semana y durante el período 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 farmacocinética

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 270 ng/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 en 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 del 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 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 ± 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 sólo 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 corporal 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.

POSOLOGIA 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:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (Kg)}]}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Handwritten marks: a circle with a dot and a stylized signature.


 GERSON D. PEZZENATI
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711

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 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 de alcohol 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 INTERACCION

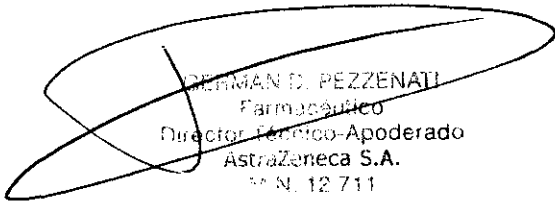
Debido a las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y al perfil de tolerancia de la levocetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. En realidad, no se informaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas en los estudios de interacciones farmacológicas 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.

Handwritten marks: a circle and a signature.


GERMAIN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
N. 12 711

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

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.

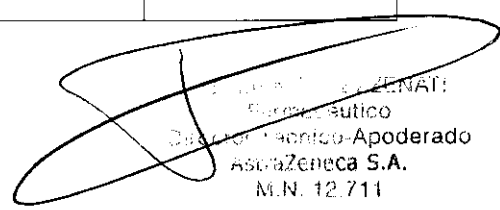
Los pacientes que intenten a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinarias no deben exceder la dosis recomendada y deben tomar en cuenta su respuesta al medicamento. En estos pacientes sensibles, el uso concomitante con alcohol u otros depresores del SNC puede causar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

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de efectos adversos se ha definido como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($\geq 1/10000$); 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 Alucinaciones Insomnio	Tics
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefaleas	Parestesias	Convulsiones Trastornos del movimiento	Disgeusia Sincope Temblores Distonía Disquinesia
Trastornos oculares				Trastorno de acomodación Visión borrosa Giro ocular
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis Rinitis*			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Boca seca	Diarrea		




 DIRECTOR TÉCNICO-APODERADO
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711



	Náuseas			
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 la 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 los centros de toxicología del:

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

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

MODO DE CONSERVACION

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 10, 20, 30 comprimidos recubiertos.

Handwritten mark


 GERMAN B. PEZZINATI
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711

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

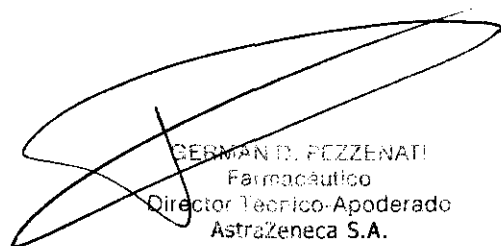
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.027

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Bs. As.
AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Prov. Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Director Técnico: Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.

Fecha de revisión: Septiembre 2011
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 14/10/2009: www.medicines.org.uk/emc/medicine/24190/SPC

9


GERMÁN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

4