



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6567-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 29 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-017081-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017081-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° DI-2017-12249-APN-ANMAT#MS por la cual se autoriza nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la especialidad denominada SYN-1007 / CETIRIZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CETIRIZINA DICLORHIDRATO 10 mg, aprobada mediante Certificado N° 44.316.

Que los errores detectados recaen en la aprobación de los prospectos e información para el paciente.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase los errores materiales en la Disposición DI-2017-12249-APN-ANMAT#MS para la especialidad aprobada denominada SYN-1007 / CETIRIZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CETIRIZINA DICLORHIDRATO 10 mg, autorizada mediante el Certificado N° 44.316.

ARTÍCULO 2º. - Autorízase el prospecto obrante en el documento GEDO IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT. y la información para el paciente obrante en el documento GEDO IF-2018-16570970-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.316, siempre que el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-017081-16-1

mb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.29 09:13:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

TEVA



PROYECTO DE PROSPECTO

**"SYN-1007"
CETIRIZINA**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI -CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Cetirizina diclorhidrato 10 mg

Excipientes: Almidón de maíz, celulosa microcristalina, lactosa, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antihistamínico de uso sistémico, derivado de la Piperazina (Código ATC: R06AE07).

INDICACIONES

Está indicado en adultos y paciente pediátricos a partir de los 6 años 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

La Cetirizina, metabolito humano de la hidroxicina, es un inhibidor potente y selectivo de los receptores periféricos H₁.

Además de su efecto anti-H₁, la Cetirizina demostró actividades antialérgicas, inhibiendo la fase tardía de reclutamiento de eosinófilos, en la piel y tejido conjuntivo en sujetos a los que se sometió a un test de alérgenos por vía tópica.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: La concentración plasmática en estado de equilibrio es aproximadamente de 300 ng/ml y se alcanza en 1,0 ± 0,5 hs. El grado de absorción de Cetirizina no se reduce con los alimentos, aunque disminuye su velocidad de absorción.

Distribución: La distribución de los parámetros farmacocinéticos como la concentración máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (ABC) es monocompartimental. El volumen aparente de distribución es 0,50 l/kg.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT

TEVA



El grado de biodisponibilidad es similar cuando Cetirizina se administra en solución, cápsulas ó comprimidos.

La unión a proteínas plasmáticas de Cetirizina es del $93 \pm 0,3 \%$.

La Cetirizina no modifica la unión de la Warfarina a proteínas.

Metabolismo: La Cetirizina no sufre mayoritariamente efecto de primer paso.

Eliminación: La vida media terminal es aproximadamente de 10 horas y no se observa acumulación de Cetirizina tras la administración de dosis diarias de 10 mg durante 10 días. Dos terceras partes de la dosis se excreta sin modificación por la orina.

Linealidad/No linealidad: La Cetirizina muestra una cinética lineal en el rango de 5 a 60 mg.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética del fármaco fue similar en pacientes con insuficiencia leve (depuración de Creatinina mayor a 40 ml/min) y en pacientes sanos. Los pacientes con insuficiencia renal moderada tuvieron un incremento en la vida media de tres veces y una disminución en la depuración del 70%, al compararse con pacientes sanos. Los pacientes en hemodiálisis (depuración de Creatinina menor a 7 ml/min) a los cuales se les administraron una dosis oral de 10 mg de Cetirizina, tienen un incremento en la vida media de hasta 3 veces y una disminución en la depuración del 70% comparado con pacientes sanos. La Cetirizina fue pobremente depurada con hemodiálisis, por lo que es necesario un ajuste de dosis en tos pacientes que padezcan insuficiencia renal moderada o severa.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con enfermedad hepática crónica (cirrosis hepatocelular, colestática y biliar) que reciben 10 ó 20 mg de Cetirizina en una única dosis, mostraron un incremento del 50% en la vida media con una disminución del 40% en la depuración, al compararse con sujetos sanos. El ajuste de la dosis sólo es necesario en pacientes con insuficiencia hepática si se presenta una insuficiencia renal concomitante.

Pacientes de edad avanzada:

Tras una única administración de una dosis oral de 10 mg a 16 pacientes de edad avanzada, la vida media aumentó un 50% y la depuración disminuyó en un 40% al compararse con pacientes más jóvenes. La disminución en la depuración de Cetirizina en estos pacientes pareció relacionarse con una disminución en su función renal.

Población pediátrica:

La vida media plasmática de Cetirizina fue de 6 horas en niños de 6 a 12 años y de 5 horas de 2 a 6 años. En lactantes y niños pequeños de 6 a 24 meses se reduce a 3,1 horas.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Niños de 6 a 12 años: Medio comprimido (5 mg), dos veces al día. El comprimido es recubierto ranurado.

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 comprimido (10 mg), una vez por día, preferentemente con la cena.

Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa:


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT

TEVA



No hay datos clínicos que documenten la relación eficacia/seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Como la Cetirizina se elimina mayoritariamente por vía renal (ver Propiedades farmacológicas – propiedades farmacocinéticas), en los casos en los que no se pueda utilizar un tratamiento alternativo, se deberá individualizar los intervalos de dosificación de acuerdo con la función renal. Referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis como se indica. Para usar la esta tabla de dosificación se necesita un clearance de Creatinina (CLcr) estimado del paciente en ml / minut. El CLcr (ml/min) puede estimarse a partir de la determinación de Creatinina sérica (mg/dl) usando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (g/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal:

Grupo	Clearance de Creatinina ml/minuto	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	10 mg una vez por día
Leve	50 – 79	10 mg una ve por día
Moderada	30 – 49	5 mg una vez por día
Severa	< 30	5 mg una vez cada 2 días
Enfermedad renal termin Pacientes que requ diálisis	< 10	Contraindicado

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática solamente. En pacientes con insuficiencia hepática y renal se recomienda ajuste de dosis (ver Pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa).

Población pediátrica:

La formulación de comprimidos recubiertos no debe utilizarse en niños menores de 6 años ya que no permite los ajustes de dosis necesarias. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de cetirizina.

Niños de 6 a 12 años: 5 mg dos veces (medio comprimido ranurado recubierto por toma).

Niños y adolescentes mayores de 12 años: 10 mg una vez por día (1 comprimido recubierto).

En pacientes pediátricos que padezcan insuficiencia renal, la dosis deberá ajustarse en base individual tomando en cuenta la depuración renal, la edad y el peso del paciente.

Forma de administración:


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT

TEVA



Los comprimidos tienen que tragarse con un vaso de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad reconocida a la Cetirizina y a cualquiera de los excipientes de la formulación, a hidroxicina o a cualquier derivado piperazínico. Insuficiencia renal grave con clearance de creatinina menor a 10 ml/min. Niños menores de 6 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

A dosis terapéuticas, no se ha demostrado interacción clínicamente significativa con alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0,5 g/l). Sin embargo, se recomienda precaución si se toma concomitantemente alcohol.

Se recomienda precaución en pacientes con factores predisponentes a la retención urinaria (por ej. Lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática) ya que la cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

Se recomienda precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de convulsiones. Las pruebas de alergia en piel son inhibidas por los antistamínicos, por lo que se requiere un periodo de descanso (de tres días) antes de realizarlas.

Uso pediátrico en niños menores de 6 años: No se recomienda el uso de la formulación de comprimidos recubiertos con película en niños menores de 6 años, ya que esta formulación no permite realizar ajustes apropiados de la dosis. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de cetirizina.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

No se ha demostrado ningún efecto clínico relevante, a la dosis recomendada de 10 mg, sobre medidas objetivas de la habilidad para conducir, latencia del sueño y respuesta motora. Sin embargo, los pacientes que experimenten somnolencia deben abstenerse de conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria. No deben exceder la dosis recomendada y deben tener en cuenta su respuesta al medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la farmacocinética, farmacodinamia y al perfil de tolerancia de la cetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. De hecho, no se han notificado ni interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas significativas en los estudios de interacción fármaco-fármaco desarrollados, especialmente con pseudoefedrina o teofilina (400 mg/día). La absorción de levocetirizina no se reduce con la comida, aunque la velocidad de absorción disminuye.

Fertilidad, embarazo y lactancia


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT

TEVA



Embarazo: Hay muy pocos datos clínicos disponibles sobre la exposición de cetirizina durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Debe tenerse precaución en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia: La cetirizina se excreta por la leche materna a concentraciones que representan desde el 0,25 al 0,90 de las medidas en plasma, según el tiempo de muestreo tras la administración. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba cetirizina a mujeres lactantes.

Información específica relacionada con el producto:

Contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos

Resumen

Estudios clínicos han mostrado que Cetirizina a las dosis recomendadas tiene reacciones adversas menores sobre el SNC, incluyendo somnolencia, fatiga, mareos y dolor de cabeza. En algunos casos, se ha demostrado una estimulación paradójica del SNC.

Aunque Cetirizina es un inhibidor antagonista selectivo de receptores H1 periféricos y es relativamente libre de actividad anticolinérgica, se han reportado casos aislados de dificultad en la micción, trastornos en la acomodación ocular y sequedad de boca.

Se ha reportado casos de función hepática anormal con enzimas hepáticas elevadas acompañados con bilirrubina elevada. La mayoría de estos casos se resuelve luego de la interrupción del tratamiento.

Listado de reacciones adversas

Se encuentran disponibles los datos de estudios clínicos doble ciego controlados que incluyeron más de 3.200 pacientes expuestos a Cetirizina, que cuantificaron la seguridad comparando Cetirizina con placebo u otros antihistamínicos a las dosis recomendadas (10 mg diarios para Cetirizina).

De este conjunto de datos, se notificaron en una proporción igual o superior al 1% las siguientes reacciones adversas para Cetirizina 10 mg en los estudios controlados por placebo:

Reacciones adversas (WHO-ART)	Cetirizina (n=3260)	Placebo (n=3061)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Fatiga	1,63 %	0,95 %
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Mareos	1,10 %	0,98 %
Dolor de cabeza	7,42 %	8,07 %


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT

TEVA

<i>Trastornos del sistema gastrointestinal</i>		
Dolor abdominal	0,98 %	1,08 %
Sequedad de boca	2,09 %	0,82 %
Nauseas	1,07 %	1,14 %
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Somnolencia	9,63 %	5,00 %
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácicos y mediastínicos</i>		
Faringitis	1,29 %	1,34 %

Aunque estadísticamente más frecuente que en el placebo, la somnolencia fue leve a moderada en la mayoría de los casos. Las pruebas objetivas han demostrado que las actividades diarias usuales en voluntarios jóvenes sanos no se ven afectadas en la dosis diaria recomendada, como se demostró en otros estudios.

Población pediátrica

Las reacciones adversas en una proporción igual o superior al 1 % en niños de 6 meses a 12 años, incluidos e estudios controlados con placebo son:

Reacciones adversas (WHO-ART)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n=1294)
<i>Trastornos del sistema gastrointestinal</i>		
Diarrea	1,0 %	0,6 %
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Somnolencia	1,8 %	1,4 %
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácicos y mediastínicos</i>		
Rinitis	1,4 %	1,1 %
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Fatiga	1,0 %	0,3 %

Experiencia post comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post comercialización.

Las reacciones adversas se describen de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema Med DRA y se estima la frecuencia en base a la experiencia post comercialización.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencias no conocidas (no puede ser estimado a partir de la información disponible).

Trastornos de la sangre y del sistema inmune:


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 MARCELO NOCELLA
 Apoderado

IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT

TEVA



Muy raras: Trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmune:

Raras: Hipersensibilidad.

Muy raras: Shock anafiláctico.

Trastornos del Metabolismo y de la nutrición:

No conocidas: Aumento del apetito.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: Agitación.

Raras: Agresividad, confusión, depresión, alucinación, insomnio.

Muy raras: Tics.

No conocidas: Pensamientos suicidas.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Parestesia.

Raras: Convulsiones.

Muy raras: Alteraciones del gusto, disquinesia, distonía, síncope, temblor.

No conocidas: Amnesia, deterioro de la memoria.

Trastornos oculares:

Muy raras: Alteraciones de acomodación, visión borrosa, nistagmo.

Trastornos del oído y del laberinto:

No conocidas: Vértigo.

Trastornos cardíacos:

Raras: Taquicardia.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: Diarrea.

Trastornos Hepatobiliares:

Raras: Función hepática anormal (aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalina, y-GT y bilirrubina).

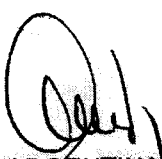
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos:

Poco frecuentes: Prurito, erupción cutánea.

Raras: Urticaria.

Muy raras: Edema angioneurótico, erupción debida al producto.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT

TEVA



Trastornos Renales y Urinarios:

Muy raras: Disuria, enuresis.

No conocidas: Retención urinaria.

Trastornos generales:

Poco frecuentes: Astenia, malestar.

Raras: Edema.

Examen general:

Raras: Aumento de peso.

SOBREDOSIS

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis de Cetirizina se asocian principalmente con efectos sobre el SNC o con síntomas que pueden sugerir un efecto anticolinérgico. Las reacciones adversas reportadas después de la ingesta de por lo menos 5 veces la dosis recomendada diaria son: Confusión, diarrea, mareos, fatiga, cefalea, malestar general, midriasis, prurito, nerviosismo, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblor y retención urinaria.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico para Cetirizina.

Si se presentara una sobredosis, se recomienda efectuar tratamiento sintomático y/o de apoyo. El lavado gástrico puede considerarse en caso de una ingesta reciente.

La Cetirizina no se remueve de manera efectiva con la hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MODO DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 100 comprimidos ranurados recubiertos (siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.316.

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) C.A.B.A.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado


IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT


TEVI



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión:.....


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-16570820-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 16 de Abril de 2018

Referencia: 17081-16-1 PROSPECTO SYN 1007 CERT 44.316

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.16 11:58:04 -03'00'

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.16 11:57:41 -03'00'