



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5332

BUENOS AIRES, 14 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010861-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CETIMER L / LEVOCETIRIZINA diclorhidrato 5mg/ml, Forma farmacéutica: GOTAS; CETIMER L / LEVOCETIRIZINA diclorhidrato 5mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; aprobada por Certificado N° 54.466.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las 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.

Que a fojas 100 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

5332

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 CETIMER L / LEVOCETIRIZINA diclorhidrato 5mg/ml, Forma farmacéutica: GOTAS; CETIMER L / LEVOCETIRIZINA diclorhidrato 5mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 54.466 y Disposición N° 2095/08, propiedad de la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 33 a 48, 49 a 64 y 65 a 80.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2095/08 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 48, 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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.466 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

5332

DISPOSICIÓN N°

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° 1-0047-0000-010861-10-9

DISPOSICION N°

js

5332

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....5332 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.466 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CETIMER L / LEVOCETIRIZINA diclorhidrato 5mg/ml,
 Forma farmacéutica: GOTAS; CETIMER L / LEVOCETIRIZINA diclorhidrato 5mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2095/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004073-07-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2095/08.-	Prospectos de fs. 33 a 48, 49 a 64 y 65 a 80, corresponde desglosar de fs. 33 a 48.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 54.466 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....14 SEP 2010.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-010861-10-9

DISPOSICIÓN N°

5332

 DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

Proyecto de Prospecto

CETIMER L
LEVOCETIRIZINA diclorhidrato 5 mg/ml
Gotas
LEVOCETIRIZINA diclorhidrato 5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Composición:

Cada ml de las gotas contiene:

LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO	5,00 mg
Benzoato de sodio	0,20 mg
Sorbitol al 70 %	700,00 mg
Sacarina sódica	2,00 mg
Citrato de sodio dihidrato	10,00 mg
Esencia de frambuesa	2,00 mg
Agua purificada c.s.p.	1,00 ml

Cada comprimido recubierto contiene:

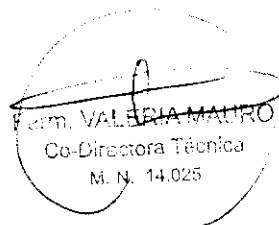
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO	5,00 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	93,00 mg
Croscarmelosa sódica	1,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Opadry II WHITE	10,00 mg

Acción terapéutica:

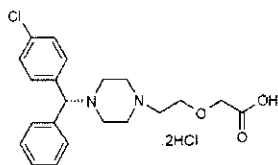
Antialérgico, antihistamínico H₁

DESCRIPCIÓN

Levocetirizina diclorhidrato, el principio activo de CETIMER L comprimidos recubiertos y gotas, es un antagonista oralmente activo de los receptores H₁. La denominación química es (R)-[2-[4-[(4-clorofenil) fenilmetil]-1-piperazinil] etoxi] ácido acético diclorhidrato. Levocetirizina diclorhidrato es el R enantiómero de cetirizina clorhidrato, un compuesto racémico con propiedades antihistamínicas. La fórmula empírica de levocetirizina diclorhidrato es C₂₁H₂₅ClN₂O₃•2HCl. El peso molecular es 461,82 y la estructura química se presenta a continuación:



533234



Indicaciones:

CETIMER L se encuentra indicado para el tratamiento de las afecciones alérgicas en general tales como dermatitis, prurito, alergia rinosinusal, urticaria y dermatosis alérgica.

Rinitis Alérgica Estacional

CETIMER L está indicado para el alivio de síntomas asociados con la rinitis alérgica estacional en adultos y niños a partir de los 2 años de edad.

Rinitis Alérgica Perenne

CETIMER L está indicado para el alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica perenne en adultos y niños a partir de los 6 meses de edad.

Urticaria Idiopática Crónica

CETIMER L está indicado para el tratamiento de manifestaciones cutáneas no complicadas de urticaria idiopática crónica en adultos y niños a partir de los 6 meses de edad.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Acción Terapéutica

La Levocetirizina, el enantiómero activo de la cetirizina, es un antihistamínico; sus efectos principales son transmitidos por la inhibición selectiva de los receptores H₁. La actividad antihistamínica de la levocetirizina ha sido documentada en diversos modelos animales y humanos. Estudios de unión *in vitro* han demostrado que la levocetirizina tiene afinidad por los receptores humanos H₁ y ésta es 2 veces mayor que la presentada por la cetirizina (K_i = 3 nmol/L y 6 nmol/L, respectivamente). Se desconoce la importancia clínica de este resultado.

Farmacodinamia

Estudios farmacodinámicos en voluntarios adultos sanos demostraron que la levocetirizina en dosis de 2,5 mg y 5 mg inhibía la roncha y el ardor cutáneo causados por la inyección intradérmica de histamina. Por el contrario, la dextrocetirizina no presentaba ninguna modificación evidente en la inhibición de la reacción de roncha y ardor. La Levocetirizina en dosis de 5 mg inhibió la roncha y el ardor causados por la inyección intradérmica de la histamina en 14 pacientes pediátricos (de 6 a 11 años de edad) y la actividad persistió durante al menos 24 horas. Se desconoce la importancia clínica de la evaluación cutánea de las ronchas producidas por la histamina.

Dra. GALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025.7

Un estudio QT/QTc utilizando una dosis única de 30 mg de levocetirizina no presentó ningún efecto sobre el intervalo QTc. Mientras que una dosis única de levocetirizina no tuvo ningún efecto, los efectos de la levocetirizina pueden no presentarse a nivel estable tras la administración de una dosis única. Se desconoce el efecto de la levocetirizina sobre el intervalo QTc tras la administración de dosis múltiples. No se esperan efectos QT/QTc de la levocetirizina debido a los resultados de los estudios QTc con cetirizina y a la larga historia post-comercialización de la cetirizina sin informes de prolongación QT.

Farmacocinética

La Levocetirizina presentó una farmacocinética lineal dentro del rango de dosificación terapéutica en pacientes adultos sanos.

• Absorción

La Levocetirizina es absorbida rápida y extensamente tras su administración oral. En los adultos, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas 0,9 horas después de la administración del comprimido oral. El porcentaje de acumulación tras la administración oral diaria es de 1,12 y el nivel estable se alcanza al cabo de 2 días. Las concentraciones máximas típicas son 270 ng/mL y 308 ng/mL tras una dosis única y una dosis diaria repetida de 5 mg una vez por día respectivamente. Los alimentos no tuvieron efecto sobre el alcance de la exposición (AUC) del comprimido de levocetirizina, pero el T_{máx} se demoró en aproximadamente 1,25 horas y la C_{máx} disminuyó en alrededor de 36% tras la administración con una comida rica en grasas; en consecuencia, la levocetirizina puede ser administrada con o sin alimentos.

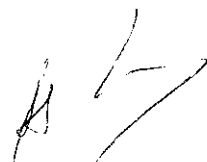
Una dosis de 5 mg (10 mL) de Levocetirizina solución oral es bioequivalente a una dosis de 5 mg de Levocetirizina comprimidos. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg de Levocetirizina solución oral a pacientes adultos sanos, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas promedio aproximadamente 0,5 horas después de la administración de la dosis.

• Distribución

La unión promedio de las proteínas plasmáticas de levocetirizina *in vitro* osciló entre 91 y 92%, independientemente de la concentración en el rango de 90-5000 ng/mL, que incluye los niveles plasmáticos terapéuticos observados. Tras la administración oral, el volumen promedio aparente de distribución es de aproximadamente 0,4 L/kg, representativo de la distribución en el agua corporal total.

• Metabolismo

El alcance del metabolismo de la levocetirizina en humanos es inferior al 14% de la dosis y, en consecuencia, se espera que sean insignificantes las diferencias resultantes del polimorfismo genético o de la ingesta concomitante de los inhibidores enzimáticos metabolizadores de las drogas hepáticas. Las vías metabólicas incluyen oxidación aromática, N- y O-dealquilación, y conjugación taurina. Las vías de dealquilación son transmitidas fundamentalmente por CYP



Farm. VALERIA MALINO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.023

5382 16

3A4, mientras que la oxidación aromática abarca a isoformas del CYP múltiples y/o no identificadas.

• Eliminación

La vida media plasmática en pacientes adultos sanos se alcanzó aproximadamente 8 a 9 horas después de la administración de comprimidos orales y de la solución oral, y la depuración oral total promedio de levocetirizina fue de aproximadamente 0,63 mL/kg/min. La principal vía de excreción de la levocetirizina y de sus metabolitos es a través de la orina, alcanzando un promedio de 85,4% de la dosis. La excreción por vía fecal es de solamente 12,9% de la dosis. La Levocetirizina es excretada tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. La depuración renal de la levocetirizina está en relación con la depuración de creatinina. En los pacientes con insuficiencia renal, la depuración de levocetirizina está reducida [ver *Posología y Administración*].

• Estudios sobre Interacciones Medicamentosas


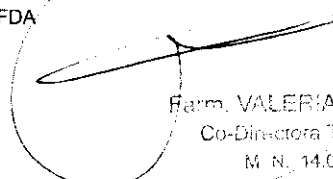
Datos *in vitro* sobre la interacción de los metabolitos indican que es improbable que la levocetirizina produzca o esté sujeta a interacciones de los metabolitos. La Levocetirizina en concentraciones considerablemente por encima del nivel de $C_{m\acute{a}x}$ alcanzado dentro de los rangos de dosificación terapéutica no es un inhibidor de las isoenzimas del CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2A1, 2D6, 2E1, y 3A4, ni es un inductor de UGT1A ó de las isoenzimas del CYP 1A2, 2C9 y 3A4.

No se han realizado estudios formales *in vivo* sobre interacciones medicamentosas con levocetirizina. Se han llevado a cabo estudios con cetirizina racémica [ver *Interacciones Medicamentosas*].

• Pacientes Pediátricos

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 de edad con un peso corporal entre 20 y 40 kg indican que los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC son aproximadamente 2 veces mayores que los valores informados en pacientes adultos sanos en una comparación de estudio cruzado. La $C_{m\acute{a}x}$ promedio fue de 450 ng/mL, y se presentó en un tiempo promedio de 1,2 horas, con peso normalizado, la depuración corporal total fue 30% mayor, y la vida media de eliminación fue 24% más breve en esta población pediátrica que en los adultos.

No se han realizado estudios farmacocinéticos dedicados en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. Se realizó un análisis farmacocinético poblacional retrospectivo en 324 pacientes (181 niños de 1 a 5 años de edad, 18 niños de 6 a 11 años de edad, y 124 adultos de 18 a 55 años de edad), quienes recibieron dosis únicas o múltiples de levocetirizina que oscilaban entre 1,25 mg y 30 mg. Los datos generados de este análisis indicaron que la administración de 1,25 mg una vez al día a niños de 6 meses a 5 años de edad presentaron concentraciones plasmáticas similares a aquellas de los adultos que recibieron 5 mg una vez al día.

 
Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

• Pacientes Geriátricos

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes geriátricos. Tras la administración oral repetida una vez al día de 30 mg de levocetirizina durante 6 días a 9 pacientes geriátricos (65–74 años de edad), la depuración corporal total fue aproximadamente 33% menor que la de los adultos más jóvenes. Se ha demostrado que la disposición de cetirizina racémica es dependiente antes de la función renal que de la edad. Este resultado también sería aplicable para la levocetirizina, dado que tanto la levocetirizina como la cetirizina son excretadas predominantemente en la orina. En consecuencia, en pacientes ancianos se debe ajustar la dosis CETIMER L de acuerdo con la función renal [ver *Posología y Administración*].

• Género

Se evaluaron los resultados farmacocinéticos de 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) por un efecto potencial del género. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres (7.08 ± 1.72 horas) que en los hombres (8.62 ± 1.84 horas); sin embargo, la depuración oral ajustada al peso corporal en mujeres (0.67 ± 0.16 mL/min/kg) aparentemente es comparable a la de los hombres (0.59 ± 0.12 mL/min/kg). Las mismas dosis diarias y los mismos intervalos de dosificación son aplicables a hombres y mujeres con una función renal normal.

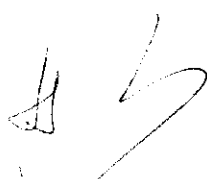
• Raza

No se ha estudiado el efecto de la raza sobre la levocetirizina. Dado que la levocetirizina es excretada primariamente por vía renal, y dado que no existen diferencias raciales importantes en la depuración de creatinina, no se espera que las características farmacocinéticas de la levocetirizina sean diferentes en las diversas razas. No se han observado diferencias relacionadas con la raza en la cinética de la cetirizina racémica.

• Insuficiencia Renal

La exposición a la Levocetirizina (AUC) presentó un incremento de 1,8, 3,2, 4,3, y 5,7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, y en pacientes con enfermedad renal terminal respectivamente, en comparación con pacientes sanos. Los incrementos correspondientes de las estimaciones de vida media fueron 1,4-, 2,0-, 2,9-, y 4 veces respectivamente.

La depuración corporal total de levocetirizina tras la dosificación oral estuvo en relación con la depuración de creatinina y se redujo en forma progresiva según la severidad de la insuficiencia renal. En consecuencia, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de la levocetirizina de acuerdo con la depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. En pacientes con enfermedad renal terminal (CLCR < 10 mL/min), la levocetirizina está contraindicada. La cantidad de levocetirizina eliminada durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas de duración fue <10%.



Farm. VALERIA MATIRO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

Se debe reducir la dosis de Levocetirizina en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa se deben reducir tanto la dosis como la frecuencia de administración [ver *Posología y Administración*].

• **Insuficiencia hepática**

Levocetirizina no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se estableció que la depuración no renal (indicativa de contribución hepática) constituye aproximadamente 28% de la depuración corporal total en pacientes adultos sanos tras la administración oral.

Dado que la levocetirizina se excreta principalmente inalterada por vía renal, es improbable que la depuración de levocetirizina disminuya en forma significativa en pacientes con insuficiencia hepática exclusivamente [ver *Posología y Administración*].

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, la evaluación de los estudios de carcinogenicidad con cetirizina es relevante para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas, la cetirizina no fue carcinogénica con dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, aproximadamente 10 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad y aproximadamente 15 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad sobre una base de mg/m^2). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratones, la cetirizina causó una mayor incidencia de tumores hepáticos benignos en machos con una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, aproximadamente 4 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad, y aproximadamente 6 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad sobre una base de mg/m^2 basis). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos con una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, equivalente a la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad y aproximadamente 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad sobre una base de mg/m^2). Se desconoce la importancia clínica de estos resultados durante el uso prolongado de Levocetirizina. La Levocetirizina no fue mutagénica en el test de Ames, y no fue clastogénica en el ensayo de linfocitos humanos, el ensayo de linfoma de ratón, y en el test *in vivo* de micronúcleo en ratones. En un estudio de fertilidad y performance reproductiva general en ratones, la cetirizina no dañó la fertilidad con una dosis oral de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis oral diaria recomendada en adultos sobre una base de mg/m^2).

Toxicología Animal

Estudios de Toxicología Reproductiva: En ratas y conejos, la levocetirizina no fue teratogénica con dosis orales de hasta 200 y 120 mg/kg respectivamente (aproximadamente 320 y 390 veces respectivamente la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos sobre una base de mg/m^2).

En ratones, la cetirizina causó un retraso en el aumento de peso corporal de las crías durante la lactancia con una dosis oral en grupos de 96 mg/kg (aproximadamente 40 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos sobre una base de mg/m^2).

Posología y Forma de Administración:

1 ml de **CETIMER L** contiene 5 mg de Levocetirizina diclorhidrato y equivale a 20 gotas. **CETIMER L** puede administrarse con o sin alimentos.

Adultos y Niños de 12 Años de Edad y Mayores

La dosis recomendada de **CETIMER L** es de 5 mg (1 comprimido recubierto ó 20 gotas) una vez al día por la tarde. Algunos pacientes pueden estar adecuadamente controlados con 2,5 mg (1/2 comprimido recubierto ó 10 gotas) una vez al día por la tarde.

Niños de 6 a 11 Años de Edad

La dosis recomendada de **CETIMER L** es de 2,5 mg (1/2 comprimido recubierto ó 10 gotas) una vez al día por la tarde. Se recomienda no superar la dosis de 5 mg, debido a que la exposición sistémica con 5 mg es aproximadamente dos veces la de los adultos [ver *Farmacología Clínica*].

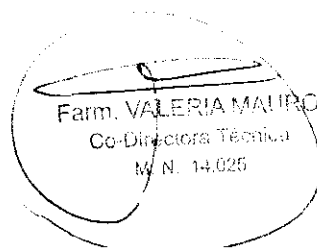
Niños de 6 meses a 5 Años de Edad

La dosis inicial recomendada de **CETIMER L** es de 1,25 mg (5 gotas) una vez al día por la tarde. Se recomienda no superar la dosis de 1,25 mg una vez al día, basada en la exposición comparable de adultos que recibieron 5 mg [ver *Farmacología Clínica*].

Ajuste Posológico para la Insuficiencia Renal y Hepática

En adultos y niños de 12 años de edad y mayores con:

- Insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLCR] = 50-80 mL/min): se recomienda una dosis de 2,5 mg una vez al día;
- Insuficiencia renal moderada (CLCR = 30-50 mL/min): se recomienda una dosis de 2,5 mg día por medio;
- Insuficiencia renal severa (CLCR = 10-30 mL/min): se recomienda una dosis de 2,5 mg dos veces por semana (administrada cada 3-4 días);
- Los pacientes con enfermedad renal terminal (CLCR < 10 mL/min) y los pacientes sometidos a hemodiálisis no deberán recibir **CETIMER L**.



No se requiere un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática exclusivamente. En pacientes con insuficiencia tanto hepática como renal, se recomienda realizar un ajuste posológico.

Dosificación de CETIMER L

La dosis diaria en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores no deberían exceder los 5 mg una vez al día por la tarde. En niños de 6 a 11 años de edad, la dosis recomendada es de 2,5 mg una vez al día por la tarde. En niños de 6 meses a 5 años de edad, la dosis recomendada es de 1,25 mg una vez al día por la tarde. Se debe advertir a los pacientes para que no ingieran una dosis mayor que la dosis de **CETIMER L** recomendada, debido al mayor riesgo de somnolencia con dosis más altas.

Contraindicaciones:

El uso de **CETIMER L** está contraindicado en:

Pacientes con hipersensibilidad conocida

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la levocetirizina o a cualquiera de los componentes de **CETIMER L**, o a la cetirizina. Las reacciones observadas abarcan desde la urticaria hasta la anafilaxis [ver *Reacciones Adversas*]. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la efedrina o a cualquier piperizina.

Pacientes con enfermedad renal terminal

Pacientes con enfermedad renal terminal (CLCR < 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis.

Pacientes Pediátricos con insuficiencia renal

Niños de 6 meses a 11 años de edad con insuficiencia renal.

Advertencias y Precauciones:

Interacciones

Los datos *in vitro* indican que es improbable que la levocetirizina produzca interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. No se han realizado estudios *in vivo* de interacción droga-droga con levocetirizina. Se han realizado estudios de interacción medicamentosa con cetirizina racémica.

Antipirina, Azitromicina, Cimetidina, Eritromicina, Ketoconazol, Teofilina, y Pseudoefedrina

Los estudios de interacción realizados con cetirizina racémica demostraron que la cetirizina no interactuó con la antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol, y cimetidina. Se registró una pequeña disminución (~16%) en la depuración de cetirizina causada

5332 41

por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis mayores de teofilina pudieran tener un efecto mayor.

Ritonavir

Ritonavir incrementó el AUC plasmático de la cetirizina en aproximadamente 42% acompañado por un incremento en la vida media (53%) y una disminución en la depuración (29%) de cetirizina. La disposición de ritonavir no fue alterada por la administración concomitante de cetirizina.

Actividades que Requieren Alerta Mental

En diversos estudios clínicos se informó la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes en tratamiento con Levocetirizina. Se debe advertir a los pacientes para que no tomen a su cargo ocupaciones peligrosas que requieran alerta mental completa y coordinación motora tales como la operación de maquinarias o la conducción de un vehículo a motor tras la ingestión de Levocetirizina. Se debe evitar el uso concurrente de Levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, debido a que puede presentarse una disminución adicional del alerta y un deterioro adicional del funcionamiento del sistema nervioso central.

Precauciones

Actividades que Requieren Alerta Mental

Se debe advertir a los pacientes para que no tomen a su cargo ocupaciones peligrosas que requieran alerta mental completa y coordinación motora tal como operar maquinarias o conducir un vehículo a motor tras la ingestión de **CETIMER L**.

Uso Concomitante de Alcohol y otros Depresores del Sistema Nervioso Central

Se debe evitar el uso concurrente de **CETIMER L** con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debido a que puede presentarse una reducción adicional en el alerta mental.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo - Embarazo Categoría B

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos, **CETIMER L** se deberá administrar durante el embarazo sólo si su uso es imprescindible.

Efectos Teratogénicos:

En ratas y conejos, la levocetirizina no fue teratogénica en dosis orales de aproximadamente 320 y 390 veces respectivamente la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos sobre una base de mg/m² basis.

9 de 15
Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

Período de Lactancia

No se han realizado estudios peri-natales y post-natales con levocetirizina en animales. En ratones, la cetirizina causó un retraso en el incremento del peso corporal de las crías durante la lactancia con una dosis oral en las madres que fue aproximadamente 40 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos sobre una base de mg/m^2 . Estudios realizados en perros pachones indicaron que aproximadamente 3% de la dosis de cetirizina fue excretada en la leche. Se ha informado que la Cetirizina se excreta en la leche materna en humanos. Dado que también se espera que la levocetirizina sea excretada en la leche materna, no se recomienda el uso de **CETIMER L** en mujeres durante el período de lactancia.

Uso Pediátrico

La dosis recomendada de **CETIMER L** para el tratamiento de manifestaciones cutáneas no complicadas de urticaria idiopática crónica en pacientes de 6 meses a 17 años de edad se basa en la extrapolación de eficacia de adultos de 18 años de edad y mayores.

La dosis recomendada de **CETIMER L** en pacientes de 6 meses a 11 años de edad para el tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática crónica y en pacientes de 2 a 11 años de edad para el tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica estacional se basa en comparaciones de estudios cruzados de la exposición sistémica a Levocetirizina en pacientes adultos y pediátricos y en el perfil de seguridad de la Levocetirizina tanto en pacientes adultos como pediátricos en dosis iguales o mayores que la dosis recomendada para pacientes de 6 meses a 11 años de edad.

Se evaluó la seguridad de la Levocetirizina 5 mg administrado una vez al día en 243 pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad en dos estudios clínicos con control de placebo con una duración de 4 a 6 semanas. Se evaluó la seguridad de la Levocetirizina 1,25 mg en dos tomas diarias en un estudio clínico de 2 semanas de duración en 114 pacientes pediátricos de 1 a 5 años de edad y la seguridad de la Levocetirizina 1,25 mg en una toma diaria en un estudio clínico de 2 semanas de duración en 45 pacientes pediátricos de 6 a 11 meses de edad [ver *Reacciones Adversas*].

La efectividad de la Levocetirizina 1,25 mg en una toma diaria (6 meses a 5 años de edad) y 2,5 mg en una toma diaria (6 a 11 años de edad) para el tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica estacional y perenne y de urticaria idiopática crónica es apoyado por la extrapolación de la eficacia demostrada de la Levocetirizina 5 mg en una toma diaria en pacientes de 12 años de edad y mayores y basado en la comparación farmacocinética entre adultos y niños.

Comparaciones de estudios cruzados indican que la administración de una dosis de 5 mg dosis de Levocetirizina a pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad con rinitis alérgica estacional resultó en aproximadamente 2 veces la exposición sistémica (AUC) observada cuando se administraron 5 mg de la Levocetirizina a adultos sanos. Por tal motivo, no se recomienda exceder la dosis recomendada de 2,5 mg en una toma diaria en niños de 6 a 11 años de edad. En un estudio farmacocinético poblacional, la administración de 1,25 mg en una dosis diaria en

niños de 6 meses a 5 años de edad resultó en una exposición sistémica comparable a 5 mg en una dosis diaria en adultos. [Ver *Posología y Administración*; y *Farmacología Clínica*].

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de Levocetirizina para cada indicación aprobada no incluían un número suficiente de pacientes de 65 años y mayores para determinar si respondían en forma diferente que los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes. Por lo general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe realizarse con precaución, comenzando usualmente en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de casos de insuficiencia hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otro tratamiento con fármacos.

Insuficiencia Renal

Se sabe que la Levocetirizina se excreta fundamentalmente por vía renal, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con una insuficiencia renal. Dado que es más probable que los pacientes ancianos tengan una insuficiencia renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis y puede ser útil monitorear la función renal [ver *Dosis y Administración y Farmacología Clínica*].

Insuficiencia Hepática

Dado que la levocetirizina se excreta fundamentalmente inalterada por vía renal, es poco probable que la depuración de levocetirizina esté significativamente disminuida en pacientes con una insuficiencia hepática exclusivamente [ver *Farmacología Clínica*].

Reacciones Adversas

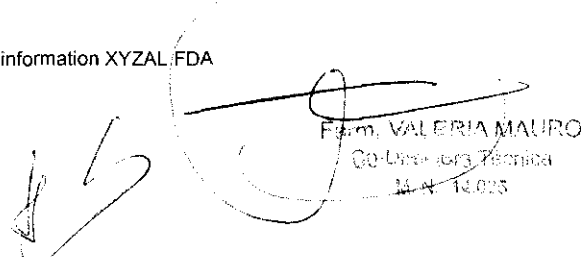
El uso de **CETIMER L** ha sido asociado con somnolencia, fatiga y astenia [ver *Precauciones y Advertencias*].

Experiencia de Estudios Clínicos

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Levocetirizina en 2708 pacientes con rinitis alérgica perenne o estacional o urticaria idiopática crónica en 14 estudios clínicos controlados de 1 semana a 6 meses de duración.

Los datos de seguridad de corto plazo (exposición hasta 6 semanas) para adultos y adolescentes se basan en ocho estudios clínicos en los cuales 1896 pacientes (825 hombres y 1071 mujeres de 12 años de edad y mayores) fueron tratados con Levocetirizina 2,5; 5, ó 10 mg en una toma diaria por la tarde.

Los datos de seguridad de corto plazo de pacientes pediátricos se basan en dos estudios clínicos en los cuales 243 niños con rinitis alérgica perenne o estacional (162 hombres y 81 mujeres de 6 a 12 años de edad) fueron tratados con Levocetirizina 5 mg en una toma diaria durante 4 a 6 semanas, un estudio clínico en el cual 114 niños (65 varones y 49 mujeres de 1 a 5 años de edad) con rinitis alérgica o urticaria idiopática crónica fueron tratados con


Firm. VALERIA MAURO
CO-Usa-Ing Técnica
M.N. 14.025

5332

44

Levocetirizina 1,25 mg en dos tomas diarias durante 2 semanas, y un estudio clínico en el cual 45 niños (28 varones y 17 mujeres de 6 a 11 meses de edad) con síntomas de rinitis alérgica o urticaria crónica fueron tratados con Levocetirizina 1,25 mg en una toma diaria durante 2 semanas. Los datos de seguridad de largo plazo (exposición de 4 ó 6 meses) en adultos y adolescentes se basan en dos estudios clínicos en los cuales 428 pacientes (190 hombres y 238 mujeres) con rinitis alérgica fueron expuestos a tratamiento con Levocetirizina 5 mg en una toma diaria. Asimismo, se dispone de los datos de seguridad de largo plazo de un estudio de 18 meses en 255 pacientes tratados con Levocetirizina de 12 a 24 meses de edad. Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones sumamente variables, las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los porcentajes en el estudio clínico de otro fármaco y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica.


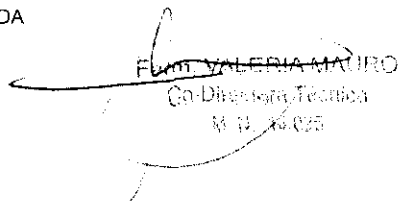
Adultos y Adolescentes de 12 años de Edad y Mayores

En estudios de hasta 6 semanas de duración, la edad promedio de los pacientes adultos y adolescentes era de 32 años, 44% de los pacientes eran hombres y 56% eran mujeres, y la gran mayoría (más de 90%) eran Caucasianos. En estos estudios, 43% y 42% de los pacientes en los grupos de Levocetirizina 2,5 mg y 5 mg respectivamente tuvieron al menos un evento adverso, en comparación con 43% en el grupo de placebo. En los estudios con control de placebo de 1 a 6 semanas de duración, las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, boca seca y faringitis, y la mayoría de ellos fueron leves a moderados en intensidad. La somnolencia con Levocetirizina presentó rangos de dosificación entre dosis evaluadas de 2,5; 5 y 10 mg y fue la reacción adversa más común que tuvo como resultado la suspensión (0,5%). La Tabla 1 presenta las reacciones adversas informadas en más de o en 2% de los pacientes de 12 años de edad y mayores expuestos a Levocetirizina 2,5 mg ó 5 mg en ocho estudios clínicos con control de placebo y que fueron más comunes con Levocetirizina que con placebo.

Tabla 1 Reacciones Adversas Informadas en \geq 2% de los Pacientes de 12 Años de Edad y Mayores Expuestos a Levocetirizina 2,5 mg ó 5 mg en Una Toma Diaria en Ensayos con Control de Placebo de 1 a 6 Semanas de Duración

Reacciones Adversas	Levocetirizina 2,5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	22 (5%)	61 (6%)	16 (2%)
Nasofaringitis	25 (6%)	40 (4%)	28 (3%)
Fatiga	5 (1%)	46 (4%)	20 (2%)
Boca Seca	12 (3%)	26 (2%)	11 (1%)
Faringitis	10 (2%)	12 (1%)	9 (1%)

Redondeado al porcentaje de la unidad más próxima

 
FLOR VALERIA MAURO
 Co-Directora Técnica
 M. D. 46.025

33245

Reacciones adversas adicionales clínicamente significativas observadas con una mayor incidencia que el placebo en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores expuestos a Levocetirizina son síncope (0,2%) y aumento del peso corporal (0,5%).

Pacientes Pediátricos de 6 a 12 Años de Edad

Un total de 243 pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad recibieron Levocetirizina 5 mg en una toma diaria en dos estudios doble ciego con control de placebo de corto plazo. La edad promedio de los pacientes era 9,8 años, 79 (32%) tenían 6 a 8 años de edad, y 50% eran Caucasianos. La Tabla 2 presenta reacciones adversas que fueron informadas en más de o en 2% de los pacientes de 6 a 12 años expuestos a Levocetirizina 5 mg en estudios clínicos con control de placebo y que fueron más comunes con Levocetirizina que con placebo.

Tabla 2 Reacciones Adversas Informadas en $\geq 2\%$ * de los Pacientes de 6 a 12 Años Expuestos a Levocetirizina 5 mg en Una Toma Diaria en Estudios Clínicos con Control de Placebo de 4 a 6 Semanas de Duración

Reacciones Adversas	Levocetirizina 5 mg (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 de la unidad más próxima

Pacientes Pediátricos de 1 a 5 Años de Edad

Un total de 114 pacientes pediátricos de 1 a 5 años de edad recibieron Levocetirizina 1,25 mg dos veces al día en un estudio de seguridad con control de placebo de dos semanas de duración. La edad promedio de los pacientes era 3,8 años, 32% tenía 1 a 2 años de edad, 71% eran Caucasianos y 18% eran Negros. La Tabla 3 presenta las reacciones adversas que fueron informadas en más de o en 2% de los pacientes de 1 a 5 años de edad expuestos a Levocetirizina 1,25 mg en dos tomas diarias en el estudio de seguridad con control de placebo y que eran más comunes con Levocetirizina que con placebo

Tabla 3 Reacciones Adversas Informadas en $\geq 2\%$ * de los Pacientes de 1 a 5 Años Expuestos a Levocetirizina 1,25 mg en Dos Tomas Diarias en un Estudio Clínico con Control de Placebo de Dos Semanas de Duración

Firma: VALERIA MAURO
Co. Ejecutiva Técnica
M. N. 14 028

Reacciones Adversas	Levocetirizina 1,25 mg en Dos Tomas Diarias (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%)

Redondeado al porcentaje de la unidad más próxima

Pacientes Pediátricos de 6 a 11 Meses de Edad

Un total de 45 pacientes pediátricos de 6 a 11 meses de edad recibieron Levocetirizina 1,25 mg en una toma diaria en un estudio de seguridad doble ciego con control de placebo de dos semanas de duración. La edad promedio de los pacientes era de 9 meses, 51% eran Caucasianos y 31% eran Negros. Las reacciones adversas informadas en más de 1 paciente (es decir, mayores a o igual a 3% de los pacientes) de 6 a 11 meses de edad expuestos a Levocetirizina 1,25 mg en una toma diaria en el estudio de seguridad con control de placebo y que fueron más comunes con Levocetirizina que con placebo incluían diarrea y constipación, que fueron informadas en 6 (13%) y 1 (4%) y 3 (7%) y 1 (4%) de los niños en los grupos tratados con placebo respectivamente.

Experiencia con Estudios Clínicos de Largo Plazo

En dos estudios clínicos controlados, 428 pacientes (190 hombres y 238 mujeres) de 12 años de edad y mayores fueron tratados con Levocetirizina 5 mg una vez al día durante 4 ó 6 meses. Las características de los pacientes y el perfil de seguridad eran similares a los observados en los estudios de corto plazo. Diez (2,3%) pacientes tratados con Levocetirizina interrumpieron el tratamiento debido a somnolencia, fatiga o astenia, en comparación con 2 (<1%) en el grupo de placebo.

No se dispone de estudios clínicos de largo plazo en niños menores de 12 años de edad con rinitis alérgica o urticaria idiopática crónica.

Anormalidades de Pruebas de Laboratorio

Incrementos de la bilirrubina y de las transaminasas séricas fueron informados en <1% de los pacientes en los estudios clínicos. Los aumentos fueron pasajeros y no llevaron a la interrupción del tratamiento en ningún paciente.

Experiencia Post-Marketing

Además de las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos y enumeradas a continuación, asimismo se han informado eventos adversos durante el uso posterior a la aprobación de Levocetirizina en otros países. Dado que estos eventos son informados

VALERIA MAURO
Cofundadora Técnica
M.N. 44.026

5732-72

voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no siempre es posible lograr una estimación confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han informado eventos adversos de hipersensibilidad y anafilaxis, edema angioneurótico, erupción a una droga fija, prurito, erupción cutánea y urticaria, convulsiones, agresiones y agitación, trastornos visuales, palpitaciones, disnea, náuseas, hepatitis y mialgia.

Además de estos eventos informados bajo tratamiento con Levocetirizina, se han informado otros eventos adversos potencialmente severos de la experiencia post-marketing con cetirizina. Debido a que la levocetirizina es el componente farmacológicamente activo principal de la cetirizina, se debe tener en cuenta el hecho de que los siguientes eventos adversos también podrían presentarse potencialmente bajo tratamiento con Levocetirizina: alucinaciones, pensamientos suicidas, disquinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y aborto.

Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosificación con Levocetirizina.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencias en adultos e inicialmente agitación e inquietud, seguidas por somnolencia en niños. No se conoce un antídoto específico para Levocetirizina. En caso de sobredosis, se recomienda un tratamiento sintomático o un tratamiento de apoyo. Levocetirizina no es removido efectivamente por la diálisis, y la diálisis va a resultar ineficaz a no ser que se haya ingerido en forma concomitante un agente dializable.

La dosis oral no letal máxima aguda de levocetirizina fueron 240 mg/kg en ratones (aproximadamente 190 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, aproximadamente 230 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad, y aproximadamente 180 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad sobre una base de mg/m^2). En ratas, la dosis oral máxima no letal fue de 240 mg/kg (aproximadamente 390 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, aproximadamente 460 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad, y aproximadamente 370 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad sobre una base de mg/m^2).

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

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

Presentaciones: CETIMER L gotas: 1, 10, y 100 envases conteniendo frascos goteros de 10, 15, 20, 30 y 60 ml, los 2 últimos envases para Uso Hospitalario.

Handwritten signature: *[Signature]*
Official stamp: **DR. W. LERIA MAURO**
Co-Director Técnico
M.N. 14.095

53328

CETIMER L comprimidos recubiertos: 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los 2 últimos envases para Uso Hospitalario.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 - 25 °C.
PROTEGER DE LA LUZ.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.466

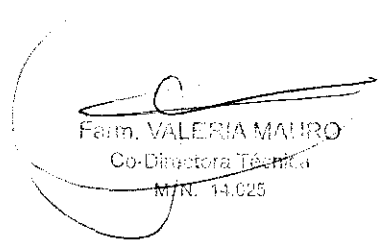
Elaborado y envasado en Monroe 1378, Cdad. de Buenos Aires.

Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890, (1430) Buenos Aires. Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Aprobado según Disp xxxx/xx

Fecha de Última Revisión: Mayo de 2010.



Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M/N. 14.025