



Nº Ref.:RF880821/17

CONCEDE A MINTLAB Co. S.A., EL REGISTRO SANITARIO Nº F-23682/18 RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg.

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 673/18
Santiago, 9 de enero de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**, para los efectos de su fabricación y distribución en el país; el acuerdo de la Cuadragésimo Sexta Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 17 de noviembre de 2017; el Informe Técnico respectivo Nº 342; el Informe Técnico de Jurídica Nº 319; el Informe Técnico Analítico Nº 495; el Informe Técnico de Bioequivalencia Nº 245; el Informe Técnico de Validación Nº 399;

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que, de acuerdo a lo establecido en los artículos 90º y 91º del D.S. Nº 3/10 del MINSAL, el titular del registro sanitario debe indicar en los rótulos autorizados la fecha de fabricación del producto indicando mes y año de elaboración, motivo por el cual éstos fueron adaptados para su cumplimiento; **SEGUNDO:** Que, los folletos de información al profesional y al paciente se han autorizado ajustándose a la información actualizada del registro sanitario del producto farmacéutico referente en nuestro país y a la de Agencias Sanitarias de Alta Vigilancia, en cuanto a interacciones y grupos etarios pediátricos, entre otros; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-23682/18, el producto farmacéutico **LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg** a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y distribución en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello Nº 1940, Independencia, Santiago, Chile, quien efectuará el almacenamiento y la distribución como propietario del registro sanitario.

b) El principio activo **LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO** será fabricado por M/s. Granules India Limited. ubicada en Plot No.8, J.N.Pharma City,Tadi Village,Parawada Mandal,Visakhapatnam District.Andhra Pradesh.India.

c) Periodo de Eficacia: 36 meses, almacenado a no más de 25°C



Nº Ref.:RF880821/17
RSA

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 673/18
Santiago, 9 de enero de 2018

"LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg"
Registro ISP Nº F-23682/18

d) Presentaciones:

- Venta Público: Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa, debidamente selladas, que contiene blíster de Aluminio/Polietileno/Aluminio, impreso con 1 a 90 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.
- Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa, debidamente selladas, que contiene blíster de Aluminio/Polietileno/Aluminio, impreso con 1 a 90 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.
- Envase Clínico: Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa, debidamente selladas, que contiene blíster de Aluminio/Polietileno/Aluminio, impreso con 10 a 1010 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Derivados piperazínicos.

Código ATC : R06AE09 .

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y cumplir con la resolución 6955/02 del Instituto de Salud Pública de Chile. Adicionalmente, se deberá cumplir con lo estipulado en el Decreto Nº 13 de 2012 del Ministerio de Salud, en el sentido de incorporar en los rótulos del envase secundario aprobados, imágenes y textos asociados (Isologo) para aquellos productos farmacéuticos que presenten la condición de Bioequivalente.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento de los síntomas asociados a enfermedades alérgicas como: rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne, urticaria idiopática crónica."



Nº Ref.:RF880821/17
RSA

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 673/18
Santiago, 9 de enero de 2018

"LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg"
Registro ISP Nº F-23682/18

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- OTÓRGUESE a este producto farmacéutico la condición de equivalente terapéutico.

8.- Mintlab Co. S.A., se responsabilizará del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis.

9.- El titular del registro sanitario, cuando corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley Nº 18164 y del Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

10.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

11.- El solicitante deberá cumplir fielmente con lo dispuesto en el Art.71º del D.S. Nº3 de 2010, relativo a las obligaciones de los titulares de registros sanitarios, teniendo presente que la autoridad regulatoria podrá requerir de los titulares, cualquier documento legal debidamente actualizado, que acredite el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del fabricante y la fórmula del producto, en cualquier instante de la vida administrativa del Registro.

12.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA (S)

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocof.ispch.cl con el siguiente identificador: Código de Verificación: C431C5ABB839FE3F04258210006D6032



Nº Ref.:RF880821/17
RSA

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 673/18
Santiago, 9 de enero de 2018

"LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg"
Registro ISP Nº F-23682/18

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Levocetirizina diclorhidrato 5,0 mg
Almidón pregelatinizado 18,0 mg
Dióxido de silicio coloidal 1,2 mg
Celulosa microcristalina (PH-102) 20,0 mg
Estearato de magnesio 1,2 mg
Lactosa monohidrato c.s.p. 120,0 mg

(1)Recubrimiento:

(2)Recubrimiento polimérico Opadry II blanco 3,6 mg

(1)c.s. para alcanzar la cantidad de recubrimiento declarada

(2)Composición del Recubrimiento polimérico Opadry II blanco:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio,
macrogol 3000, talco Venecia

Materia prima utilizada y eliminada en el proceso de fabricación:

Agua purificada c.s.



Nº Ref.:RF880821/17
RSA

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 673/18
Santiago, 9 de enero de 2018

**“LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg”
Registro ISP Nº F-23682/18**

Clave de fabricación del producto es: A / C C C C

Interpretación de la clave : El número de lote consiste en 5 caracteres numéricos donde: (A / C C C C). A: Representa el Año. C: Representan el número de serie del lote. A modo de ejemplo: Lalergic® Solución para Gotas Orales 5,0 mg/mL. Nº 64576 .6: año 2016. 4576: orden número.

URL Rotulo Grafico :
http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GADN-AUAHUH.nsf/All+Documents/0F574F08CDFD108A04258219006E5BEF/\$File/RF880821_C431C5ABB839FE3F04258210006D6032_Rotulos_firmado.pdf
URL Folleto Paciente :
http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GADN-AUAHUH.nsf/All+Documents/B5E21D90C8ABE75F04258219006E5C18/\$File/RF880821_C431C5ABB839FE3F04258210006D6032_FolletoPaciente_firmado.pdf
URL Folleto Profesional :
http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GADN-AUAHUH.nsf/All+Documents/B0835662D6ADEF2204258219006E5C4C/\$File/RF880821_C431C5ABB839FE3F04258210006D6032_FolletoProfesional_firmado.pdf
URL Especificación de Producto Terminado :
http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GADN-AUAHUH.nsf/All+Documents/B22AABA1E4C35ABC04258219006E5BC4/\$File/RF880821_C431C5ABB839FE3F04258210006D6032_EPT_firmado.pdf

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: C431C5ABB839FE3F04258210006D6032

RF880821/17

REG ISP N° F-23682/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Levocetirizina Diclorhidrato

Comprimidos Recubiertos 5 mg

1. INDICACIONES Y USO

1.1. Rinitis Alérgica Estacional

LEVOCETIRIZINA está indicado para el alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica estacional en adultos y niños de 2 años y más.

1.2. Rinitis Alérgica Perenne

LEVOCETIRIZINA está indicado para el alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica perenne en adultos y niños desde los 6 meses de edad.

1.3. Urticaria Idiopática Crónica

LEVOCETIRIZINA está indicado para el tratamiento de manifestaciones cutáneas no complicadas relacionadas con la urticaria idiopática crónica en adultos y niños desde los 6 meses.

2. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

LEVOCETIRIZINA está disponible como solución oral de 2,5mg/5mL (0,5 mg/mL), como solución para gotas orales de 5mg/mL y en comprimidos recubiertos, permitiendo la administración de 2,5mg si así fuera necesario. LEVOCETIRIZINA puede tomarse sin considerar el consumo de alimentos.

2.1. Adultos y Niños de 12 años y más

La dosis recomendada de LEVOCETIRIZINA es de 5mg (1 comprimido o dos cucharadas de té de [10 mL] es solución oral) una vez al día en la tarde. Algunos pacientes logran un control adecuado con 2,5mg (1/2 comprimido o 1 cucharada de té [5 mL] de solución oral) una vez al día en la tarde.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg

2.2. Niños de 6 a 11 años de edad

La dosis recomendada de LEVOCETIRIZINA es de 2,5mg (1/2 comprimido o 1 cucharaditas de té de solución oral) una vez al día en la tarde. La dosis de 2,5 mg no debe ser excedida, debido a que la exposición sistémica con 5 mg es aproximadamente el doble de la de los adultos (ver *Farmacología Clínica* (12.3)).

2.3. Niños de 6 meses a 5 años de edad

La dosis inicial recomendada de LEVOCETIRIZINA es de 1,25mg (1/2 cucharita de té de **Levocetirizina solución oral 2,5mg/5mL** o 5 gotas de **Levocetirizina Solución para gotas orales 5mg/mL**) una vez al día en la tarde. La dosis diaria de 1,25mg una vez al día no debe ser excedida en base a la exposición comparable de adultos recibiendo 5mg (ver *Farmacología Clínica* (12.3))

2.4. Ajuste de Dosis para Insuficiencia Renal y Hepática

En adultos y niños de 12 años y más con:

- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [CLcr] = 50-80 mL/min): se recomienda una dosis diaria de 2,5 mg;
- 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 a la semana (administrada una vez cada 3-4 días);
- Pacientes con enfermedad renal en fase terminal (CLcr < 10mL/min y pacientes en tratamiento con hemodiálisis no deben recibir LEVOCETIRIZINA.

No se requiere ajuste de dosis para pacientes que padecen solo insuficiencia hepática. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes que padecen ambas insuficiencia hepática y renal.

3. PRESENTACION DE DOSIS Y POTENCIAS

Los comprimidos de LEVOCETIRIZINA son de color blanco a blancuzco, recubiertos, de forma ovalada, impresos con la letra Y en una cara del comprimido) y contienen 5 mg de levocetirizina diclorhidrato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

4. CONTRAINDICACIONES

El uso de LEVOCETIRIZINA está contraindicado en:

4.1. Pacientes con hipersensibilidad conocida

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la levocetirizina, a cualquier ingrediente de LEVOCETIRIZINA, o a la cetirizina. Las reacciones que se han observado van desde urticaria hasta anafilaxis [ver *Reacciones Adversas (6.2)*].

4.2. Pacientes con enfermedad renal en estado terminal

Pacientes con enfermedad renal en estado terminal (CLcr<10mL/min) y pacientes en tratamiento de hemodiálisis.

4.3. Pacientes pediátricos con insuficiencia de la función renal

Niños de 6 meses hasta 11 años de edad con insuficiencia renal

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1. Somnolencia**

En ensayos clínicos se ha informado de pacientes en terapia con LEVOCETIRIZINA que han sufrido de somnolencia, fatiga y astenia. Los pacientes deben ser advertidos al realizar trabajos peligrosos que requieran una alerta mental completa y coordinación motora tales como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado luego de tomar LEVOCETIRIZINA. Se debe evitar la concomitancia de LEVOCETIRIZINA con alcohol u otros depresores del Sistema Nervioso Central ya que puede en forma adicional reducir la alerta y se puede producir deterioro adicional del rendimiento del Sistema Nervioso Central.

5.2. Retención Urinaria

En el post-marketing de LEVOCETIRIZINA, se ha informado de la ocurrencia de retención urinaria. LEVOCETIRIZINA debe ser usado con precaución en pacientes con factores de predisposición a la retención urinaria (ej.: lesión a la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que LEVOCETIRIZINA puede aumentar el riesgo de retención urinaria. Si ocurre la retención urinaria, descontinúe el uso de LEVOCETIRIZINA.

6. REACCIONES ADVERSAS

El uso de LEVOCETIRIZINA se asocia con somnolencia, fatiga, astenia y retención urinaria [ver *Advertencias y Precauciones (5)*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg

6.1. Experiencia en Ensayos Clínicos

La información de seguridad que se describe a continuación refleja la exposición a LEVOCETIRIZINA en 2.708 pacientes, con rinitis alérgica estacional o perenne o con urticaria idiopática crónica, en 14 ensayos clínicos controlados de 1 semana a 6 meses de duración.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo un amplio espectro de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden ser comparadas con las tasas de otros ensayos clínicos de otros fármacos, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Adultos y Adolescentes de 12 años y más

En estudios de hasta 6 semanas de duración, la edad promedio de los pacientes adultos y adolescentes fue de 32 años, 44% de los pacientes hombres y 56% mujeres, siendo la gran mayoría caucásicos (más del 90%).

La Tabla 1 muestra una lista de reacciones adversas recopiladas mayor o igual al 2% en pacientes de 12 años o más expuestos a LEVOCETIRIZINA 2,5 mg o 5 mg en ocho ensayos clínicos controlados por placebo y que fueron más comunes con LEVOCETIRIZINA que con placebo.

Tabla 1. Reacciones Adversas informadas en $\geq 2\%$ * de los Sujetos de 12 Años y más expuestos a LEVOCETIRIZINA 2,5 mg o 5 mg una vez al Día en Ensayos Clínicos controlados con placebo de 1-6 semanas de duración.

Reacciones Adversas	Levocetirizina 2,5 mg (n= 421)	Levocetirizina 5 mg (n= 1.070)	Placebo (n= 912)
Somnolencia	22 (5%)	61 (6%)	16 (2%)
Nasofaringitis	25 (6%)	40 (4%)	28 (3%)
Fatiga	5 (1%)	46 (4%)	20 (2%)
Resequedad bucal	12 (3%)	26 (2%)	11 (1%)
Faringitis	10 (2%)	12 (1%)	9 (1%)

*Redondeado al porcentaje más cercano

En adultos y adolescentes entre 12 años y más, expuestos a LEVOCETIRIZINA, se observó una mayor incidencia de Reacciones Adversas adicionales de importancia clínica que con placebo, como son síncope (0,2%) y aumento de peso (0,5%).

Pacientes Pediátricos entre 6 y 12 años de edad

Un total de 243 pacientes pediátricos entre 6 y 12 años, recibieron LEVOCETIRIZINA 5 mg una vez al día en dos ensayos de corto plazo, controlados por placebo, doble ciego. La edad promedio de los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg

fue de 9,8 años, 79 (32%) entre 6 y 8 años y 50% caucásicos. La Tabla 2 indica las reacciones adversas informadas mayores o iguales a 2%, de los pacientes de entre 6-12 años expuestos a LEVOCETIRIZINA 5 mg en un ensayo clínico controlado por placebo y que fueron más comunes con LEVOCETIRIZINA que con placebo.

Tabla 2. Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes entre 6-12 años expuestos a LEVOCETIRIZINA 5mg una vez al día en Ensayos Clínicos controlados por placebo con una duración de 4 y 6 semanas

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 más cercano

Pacientes Pediátricos entre 1 y 5 años de edad

Un total de 114 pacientes pediátricos entre 1 y 5 años recibieron LEVOCETIRIZINA 1,25 mg dos veces al día por dos semanas, en un estudio de seguridad, doble ciego, controlado por placebo. La edad promedio de los pacientes fue de 3,8 años, 32% de entre 1 y 2 años, 71% caucásicos y 18% negros. La Tabla 3 muestra los eventos adversos que se informaron en un porcentaje mayor o igual a 2% en los pacientes de entre 1 y 5 años expuestos a LEVOCETIRIZINA 1,25 mg dos veces al día en el estudio de seguridad controlado por placebo y que se dieron mayormente con LEVOCETIRIZINA que con placebo.

Tabla 3. Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes entre 1-5 años expuestos a LEVOCETIRIZINA 1,25 mg dos veces al día en un Ensayo Clínico de 2 semanas controlado por placebo

Reacciones Adversas	Levocetirizina 1,25 mg Dos veces al día (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 más cercano

Pacientes Pediátricos entre 6 y 11 años

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

En un estudio de seguridad doble-ciego, controlado por placebo, un total de 45 pacientes entre 6 y 11 meses recibieron LEVOCETIRIZINA 1,25 mg una vez al día por dos semanas. La edad promedio de los pacientes fue de 9 meses, 51% caucásicos y 31% negros. Se reportaron eventos adversos en más de un paciente (ej. Mayor o igual a 3% de los pacientes) entre 6 y 11 meses expuestos a LEVOCETIRIZINA 1,25 mg una vez al día, en el ensayo de seguridad controlado por placebo, siendo más comunes con LEVOCETIRIZINA que con placebo. Los que incluyeron diarrea y estreñimiento en 6 (13%) y 1 (4%) y 3 (7%) y 1 (4%) niños en los grupos LEVOCETIRIZINA y placebo respectivamente.

Experiencias en Ensayos Clínicos de largo plazo

No existen ensayos clínicos de largo plazo en niños menores de 12 años con rinitis alérgica o urticaria idiopática crónica.

Alteraciones de las Pruebas de Laboratorio

Se reportó aumento de la bilirrubina y transaminasas en <1% de los pacientes en el ensayo clínico. La elevación fue transitoria y no llevó al abandono de ningún paciente.

6.2. Experiencia Post-Marketing

Además de las reacciones adversas informadas durante los ensayos clínicos y descritas anteriormente, se han identificado reacciones adversas post-aprobación del uso de LEVOCETIRIZINA. Se han informado eventos adversos de hipersensibilidad y anafilaxis, aumento del apetito, angioedema, erupciones por medicamento, prurito, rash y urticaria, convulsión, parestesias, mareos, temblor, disgeusia, vértigo, trastornos del movimiento (incluyendo distonia y crisis de movimientos oculares), agresión y agitación, alucinaciones, depresión, insomnio, ideas suicidas, dificultad visual, visión borrosa, palpitations, taquicardia, disnea, náuseas, vómitos, hepatitis, disuria, retención urinaria, mialgia, artralgia y edema.

Además de estas reacciones informadas bajo el tratamiento con LEVOCETIRIZINA, se han reportado otros eventos adversos potenciales de acuerdo a la experiencia post-marketing con cetirizina. Siendo la levocetirizina el principal componente farmacológico activo de la cetirizina, podemos considerar el hecho que los siguientes eventos adversos también pueden ocurrir bajo el tratamiento con LEVOCETIRIZINA: disquinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, muerte fetal, tic, mioclonía y síntomas extrapiramidales.

7. INTERACCION FARMACOLOGICA

Información *in vitro* indica que la levocetirizina no produce interacción farmacológica a través de la inhibición o inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos en el hígado. No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con levocetirizina.

Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con cetirizina racémica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

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

Los estudios de interacción farmacocinética llevados a cabo con cetirizina racémica demostraron que la cetirizina no interactúa con la antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol y cimetidina. Se observó una leve disminución (~16%) en el clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Posiblemente una dosis más alta de teofilina puede tener un mayor efecto.

7.2. Ritonavir

El Ritonavir aumentó el AUC plasmática de cetirizina en aproximadamente 42% acompañado de un aumento en la vida media (53%) y una disminución en el clearance de cetirizina (29%). La disposición de ritonavir no se alteró por la administración concomitante de cetirizina.

8. USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría B

No existe ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Ya que los estudios reproductivos con animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, LEVOCETIRIZINA solo debe usarse en embarazadas si es claramente necesario.

Efectos Teratogénicos:

En ratas y conejos, la levocetirizina no fue teratogénica en dosis orales de aproximadamente 320 y 390 veces la dosis máxima recomendada vía oral en adultos en base a mg/m².

8.2 Madres en período de lactancia

No se han llevado a cabo estudios peri y post natales con levocetirizina en animales. En ratas, la cetirizina causó un retardo en el aumento de peso de las crías durante la lactancia en rangos que fueron aproximadamente 40 veces la dosis oral diaria recomendada en adultos en base a mg/m². Los estudios en perros beagle indicaron que aproximadamente 3% de la dosis de cetirizina fue excretada en la leche. Se ha reportado que la cetirizina se excreta en la leche materna. Dado que es esperable que la levocetirizina también se excrete en la leche materna, no se recomienda el uso de LEVOCETIRIZINA en madres en período de lactancia.

8.3 Uso Pediátrico

La dosis recomendada de LEVOCETIRIZINA para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas no complicadas de la urticaria idiopática crónica, en pacientes de 6 meses a 17 años, se basa en la extrapolación de la eficacia de los adultos de 18 años y más .

La dosis recomendada de LEVOCETIRIZINA en pacientes de 6 meses a 11 años, para el tratamiento de síntomas de rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática crónica; y en pacientes de 2 a 11 años para el tratamiento de síntomas de rinitis alérgica estacional, está basada en la comparación de estudios

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

cruzados de la exposición sistémica de LEVOCETIRIZINA en pacientes adultos y pediátricos; y en el perfil de seguridad de LEVOCETIRIZINA en ambos pacientes adultos y pediátricos, en dosis iguales o mayores que la dosis recomendada para pacientes de 6 meses a 11 años de edad.

8.4 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de LEVOCETIRIZINA para cada indicación aprobada, no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años y más, para determinar si ellos responden de manera diferente que los pacientes jóvenes. La información de otras experiencias clínicas, no identifica la diferencia en la respuesta entre los pacientes mayores y los jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente mayor debe ser cuidadosa, iniciando por la menor dosificación, reflejando una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o tratamientos con otros medicamentos.

8.5 Insuficiencia Renal

Se sabe que LEVOCETIRIZINA es sustancialmente excretado por los riñones y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia de la función renal. Debido a que los pacientes mayores tienen más probabilidades de presentar una función renal disminuida, se debe tener cuidado con la selección de dosis y puede ser útil el monitoreo de la función renal [ver *Dosificación y Administración (2)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia Hepática

Debido a que la levocetirizina es excretada por los riñones prácticamente sin cambios, no se espera que el clearance de levocetirizina disminuya significativamente en pacientes solo con insuficiencia hepática [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIFICACION

Se ha informado de sobredosificación con LEVOCETIRIZINA.

Los síntomas de la sobredosificación pueden incluir: adormecimiento en adultos, y agitación inicial e inquietud, seguido por adormecimiento en niños. No se conoce un antídoto para LEVOCETIRIZINA. Si ocurre una sobredosificación, se recomienda un tratamiento sintomático o de apoyo. La diálisis no elimina el LEVOCETIRIZINA en forma efectiva, y la diálisis no será efectiva a menos que se haya ingerido en forma concomitante un agente dializable.

11 DESCRIPCION

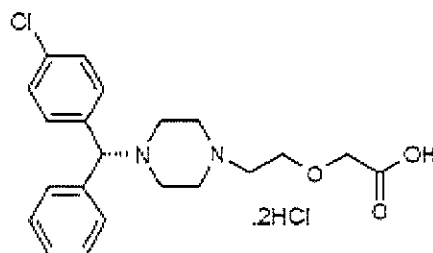
Levocetirizina diclorhidrato, el componente activo de LEVOCETIRIZINA en comprimidos y solución oral, es un antagonista activo de los receptores H1 administrado por vía oral. El nombre químico es ácido (R) – [2-[4-[(4-clorofenil) fenilmetil]-1-piperazinil] etoxil] acético diclorhidrato. Levocetirizina

RF880821/17

REG ISP N° F-23682/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

diclorhidrato es el enantiómero R de cetirizina clorhidrato, un componente racémico con propiedades antihistamínicas. La fórmula empírica de levocetirizina diclorhidrato es $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$. El peso molecular es 461,82 y la estructura química se muestra a continuación:



Levocetirizina diclorhidrato es un polvo blanco, cristalino soluble en agua.

LEVOCETIRIZINA 5 mg son comprimidos están formulados como comprimidos de liberación inmediata, recubiertos, circulares, biconvexos, color blanco a blanco crema. Con una cara ranurada diametralmente para la administración oral. Los ingredientes inactivos son: Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa Microcristalina, lactosa monohidrato, alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, Macrogol 3000, talco. c.s.

12. FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1. Mecanismo de Acción

Levocetirizina, el enantiómero activo de cetirizina, es un antihistamínico; sus efectos principales están mediados por una inhibición selectiva de receptores H_1 . La actividad antihistamínica de levocetirizina ha sido documentada en una variedad de modelos animales y humanos. Estudios comparativos *In Vitro* revelaron que levocetirizina tiene una afinidad para el receptor humano H_1 dos veces mayor que la de cetirizina ($K_i = 3$ nmol/L vs. 6 nmol/L, respectivamente). No se conoce relevancia clínica de este descubrimiento.

12.2. Farmacodinámica

Estudios en adultos sanos mostraron que levocetirizina en dosis de 2,5 mg y 5 mg, inhibe la aparición de ronchas y el enrojecimiento causado por la inyección intradérmica de histamina. En contraste, la dextrocetirizina no mostró un cambio claro en la inhibición de la reacción de pápula y enrojecimiento. Levocetirizina en una dosis de 5 mg inhibe la reacción de pápula y enrojecimiento causado por la inyección intradérmica de histamina en 14 pacientes pediátricos (6 a 11 años) y la actividad persistió por al menos 24 horas. No se conoce relevancia clínica de la histamina en la reacción de pápula.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

Un estudio QT/QTc en el que se utilizó una dosis única de 30 mg de levocetirizina no demostró un efecto en el intervalo QTc. Mientras una única dosis de levocetirizina no mostró efectos, los efectos de levocetirizina no pueden alcanzar el estado estacionario luego de una dosis única. No se conocen los efectos de la levocetirizina en el intervalo QTc luego de la administración de múltiples dosis. No es esperable tener efectos QT/QTc con el uso de levocetirizina ya que los resultados de estudios de QTc con cetirizina sumado al historial post-marketing de cetirizina no describen información de prolongación de QT.

12.3. Farmacocinética

Levocetirizina exhibe una farmacocinética lineal sobre el rango de dosis terapéutica en adultos sanos.

- **Absorción**

Luego de la administración oral, la levocetirizina se absorbe y extiende rápidamente. En adultos, la concentración plasmática máxima se logra 0,9 horas luego de la administración de comprimidos orales. El rango de acumulación luego de la administración oral diaria es 1,12 alcanzando estabilidad luego de 2 días. Los peaks de concentraciones plasmáticas se sitúan habitualmente en 270 ng/mL y 308 ng/mL luego de una dosis única y una dosis de 5 mg repetida en forma diaria respectivamente. Los alimentos no tuvieron efecto en la extensión de la exposición (AUC) de levocetirizina en comprimidos, pero el Tmax se retrasó en alrededor de 1,25 horas y la Cmax disminuyó en alrededor de un 36% luego de la administración oral al ingerir alimentos altos en grasa; por lo tanto, la levocetirizina puede ser administrada con o sin alimentos.

Una dosis de 5 mg (10mL) de LEVOCETIRIZINA solución oral es bioequivalente a una dosis de 5 mg de LEVOCETIRIZINA en comprimidos. En el seguimiento a la administración de una dosis de 5 mg de solución oral de LEVOCETIRIZINA a adultos sanos, la concentración plasmática máxima se logró aproximadamente 0,5 horas luego de la dosis.

- **Distribución**

La unión a proteína plasmática de levocetirizina *in vitro* varió de 91 a 92% independiente de la concentración en el rango de 90-5.000 ng/mL, lo que incluye los niveles plasmáticos terapéuticos observados. Luego de la dosis oral, el volumen de distribución promedio es aproximadamente 0,4 L/kg, representativo de la distribución en el total del líquido corporal.

- **Metabolismo**

En humanos, la extensión del metabolismo de levocetirizina es menos de 14% de la dosis y por lo tanto, las diferencias resultantes de polimorfismos genéticos o la administración concomitante de fármacos inhibidores de enzimas metabolizadoras hepáticas no son significativas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

Las vías metabólicas incluyen oxidación aromática, N- y O-desalquilación, y conjugación taurina. Las vías de desalquilación están principalmente mediadas por CYP 3A4 mientras la oxidación aromática involucra múltiples isoformas sin identificar de CYP.

- **Eliminación**

La vida media plasmática en adultos sanos fue de 8 a 9 horas, luego de la administración oral de comprimidos o solución oral, y el promedio del clearance corporal total de levocetirizina por vía oral fue de aproximadamente 0,63 mL/kg/min. La vía principal de eliminación de levocetirizina y sus metabolitos es la urinaria, contabilizando un promedio de 85.4% de la dosis. La excreción vía heces llega solo a un 12.9% de la dosis. La levocetirizina es excretada tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. El clearance renal de levocetirizina se correlaciona con el clearance de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal el clearance de levocetirizina es reducido [ver *Dosificación y Administración (2.3)*].

- **Estudios de Interacción Farmacológica**

Información *in vitro* de la interacción de metabolitos indica que la levocetirizina no produce, ni está sujeta a interacción metabólica. La levocetirizina en concentraciones por sobre el nivel C_{max} alcanzadas, dentro de los rangos de dosis terapéuticas no es un inhibidor de isoenzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2A1, 2D6, 2E1 y 3A4, y no es un inductor de la isoenzimas UGT1A o CYP 1A2, 2C9 y 3 A4.

No se han llevado a cabo estudios formales *in vitro* con levocetirizina. Se han realizado estudios con cetirizina racémica [ver *Interacción Farmacológica (7)*].

- **Pacientes Pediátricos**

Los resultados de un estudio farmacocinético pediátrico, con administración oral de una dosis de 5 mg de levocetirizina, en 14 niños entre 6 y 11 años, con un peso corporal entre 20 y 40 kg, indicaron que los valores C_{max} y AUC fueron casi dos veces mayores, que los obtenidos en un estudio comparativo cruzado en adultos sanos. La media C_{max} fue de 450 ng/mL lo que ocurrió en un tiempo promedio de 1,2 horas, con pesos normalizados, con clearance corporal total fue 30% mayor y la vida media de eliminación 24% menor en esta población pediátrica que en la adulta.

No se han llevado a cabo estudios dedicados a la farmacocinética en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. Se llevó a cabo un estudio del análisis retrospectivo de la farmacocinética en esta población en 323 pacientes (181 niños entre 1 y 5 años, 18 niños entre 6 y 11 años, y 124 adultos de 18 a 55 años) quienes recibieron dosis únicas o múltiples de levocetirizina entre 1,25 mg a 30 mg. La información generada por este análisis indica que la administración de 1,25 mg una vez al día en niños

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg

entre 6 meses y 5 años, resulta en una concentración plasmática similar a aquellos adultos que recibieron 5 mg una vez al día.

- **Pacientes Geriátricos**

La información farmacocinética en pacientes mayores es limitada. En un seguimiento de pacientes mayores (65 a 74 años) recibiendo una dosis oral de 30 mg de levocetirizina durante 6 días, el clearance corporal total fue de aproximadamente 33% menor, comparado con la de adultos más jóvenes. La disposición de cetirizina racémica ha demostrado que depende de la función renal y no en la edad. Este descubrimiento también se aplica a la levocetirizina, ya que ésta y la cetirizina son predominantemente excretadas en la orina. Por lo tanto, la dosis de LEVOCETIRIZINA en pacientes mayores, debe ajustarse de acuerdo con la función renal [ver *Dosificación y Administración (2)*].

- **Género**

Los resultados farmacocinéticos de 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para ver efectos potenciales relacionados al género. La vida media fue levemente menor en mujeres ($7,08 \pm 1,72$ hr) que en hombres ($8,62 \pm 1,84$ hr); sin embargo el clearance por vía oral ajustado de acuerdo al peso corporal en mujeres ($0,67 \pm 0,16$ mL/min/kg) puede ser comparable al de los hombres ($0,59 \pm 0,12$ mL/min/kg). La misma dosis diaria e intervalos de dosificación son aplicables a mujeres y hombres con función renal normal.

- **Raza**

No se ha estudiado el efecto de la raza en levocetirizina. Ya que levocetirizina es mayormente excretada por la orina, y no existen diferencias raciales importantes en el clearance de creatinina, no es esperable que existan diferencias en las características farmacocinéticas de levocetirizina entre razas. No se han observado diferencias entre razas en la cinética de la cetirizina racémica.

- **Insuficiencia Renal**

La exposición a levocetirizina (AUC) mostró aumento 1,8-; 3,2-; 4,3- y 5,7- veces en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y en pacientes con enfermedad renal en estado terminal respectivamente, comparado con sujetos sanos. Los aumentos correspondientes a la vida media estimada fueron 1,4-; 2,0-; 2,9- y 4 veces respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina, luego de la administración oral fue correlativo al clearance de creatinina y se redujo progresivamente basado en la severidad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, basados en el clearance de creatinina, es recomendable ajustar la dosis e intervalos de dosificación de levocetirizina. Levocetirizina está contraindicada en pacientes con enfermedad renal en etapa final (CLcr < 10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg

mL/min). La cantidad de levocetirizina eliminada durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas es <10%.

Se debe reducir la dosis de LEVOCETIRIZINA en pacientes con insuficiencia renal leve. Tanto la dosis como la frecuencia de administración deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa [ver *Dosificación y Administración (2.4)*].

- **Insuficiencia Hepática**

LEVOCETIRIZINA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se encontró que el clearance no-renal (indicativo de contribución hepática) constituye alrededor de 28% del clearance corporal total en pacientes sanos luego de la administración oral.

Como levocetirizina es mayormente excretada sin alteraciones por la orina, es poco probable que el clearance de levocetirizina esté disminuido en forma significativa en pacientes solo con insuficiencia hepática [ver *Dosificación y Administración (2)*]

13. TOXICOLOGIA NO CLINICA

13.1. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con levocetirizina. Sin embargo, estudios de evaluación de carcinogenicidad con cetirizina son relevantes en la determinación del potencial carcinogénico de levocetirizina. En un estudio de carcinogenicidad de dos años, en ratas, cetirizina no se mostró como carcinogénica en dosis dietéticas hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces el máximo recomendado como dosis oral en adultos, aproximadamente 10 veces el máximo recomendado como dosis oral diaria en niños entre 6 y 11 años y, aproximadamente, 15 veces la dosis oral máxima diaria recomendada en niños de 6 meses a 5 años en base a mg/m²). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina causó una mayor incidencia de tumores hepáticos benignos en machos bajo una dosis dietaria de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis oral máxima diaria recomendada en adultos, aproximadamente 4 veces la dosis oral máxima diaria recomendada en niños de 6 a 11 años, y aproximadamente, 6 veces la dosis oral máxima diaria recomendada en niños de 6 meses a 5 años en base a mg/m²). No se observó aumento en la incidencia de tumores benignos con una dosis dietaria de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, equivalente a la dosis oral máxima diaria recomendada en niños de entre 6 y 11 años, y aproximadamente, 2 veces la dosis oral máxima diaria recomendada en niños entre 6 meses y 5 años en base mg/m²). No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de LEVOCETIRIZINA.

La Levocetirizina no fue mutagénica en la prueba Ames, y no clastogénica en el ensayo en linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma en ratón y en ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones.

RF880821/17

REG ISP N° F-23682/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

En un estudio de fertilidad y rendimiento reproductivo general en ratones, la cetirizina en una dosis oral de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis oral diaria recomendada en adultos en base mg/m²), no afectó la fertilidad de éstos.

13.2. Toxicología Animal

Estudios de Toxicología Reproductiva

En ratas y conejos la levocetirizina no demostró ser teratogénica en dosis orales de hasta 200 y 120 mg/kg respectivamente, (aproximadamente 320 y 390 veces, respectivamente, la dosis oral diaria recomendada en adultos en base mg/m²).

En ratones, la cetirizina en una dosis oral de 96 mg/kg (aproximadamente 40 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos en base mg/m²), causó un retraso en el aumento de peso de las crías durante el período de lactancia.

14. PRESENTACION/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Los comprimidos de LEVOCETIRIZINA son Comprimidos recubiertos circulares, biconvexos, color blanco a blanco crema. Una cara ranurada diametralmente Se acondicionan en Blísters de Aluminio/Polietileno/Aluminio, impreso.

Almacenaje:

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, y conservar a no más de 25°C. de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

RF880821/17

REG ISP N° F-23682/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 5 mg**

15. INFORMACION DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

15.1. Somnolencia

Advertir al paciente de los riesgos de realizar trabajos peligrosos que requieran alerta mental completa, y coordinación motora tales como operación de maquinaria o conducir vehículos motorizados luego de la ingerir LEVOCETIRIZINA.

15.2. Uso concomitante de Alcohol u otros Depresores del Sistema Nervioso Central

Instruya al paciente para que evite el uso de LEVOCETIRIZINA junto con alcohol u otros depresores del Sistema Nervioso Central ya que puede reducir el alerta mental.

15.3. Dosificación de LEVOCETIRIZINA

No exceda la dosis de 5 mg diaria en la tarde, recomendado para adultos y adolescentes de 12 años y más. En niños entre 6 y 11 años la dosis recomendada es de 2.5 mg una vez al día en la tarde. En niños de 6 meses a 5 años, la dosis recomendada es de 1.25 mg una vez al día en la tarde. Informe a los pacientes que no deben exceder la dosis recomendada de LEVOCETIRIZINA debido al riesgo de somnolencia con dosis mayores.