

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CETIRIZINA HISTACET 10 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém:
10 mg de Cloridrato de Cetirizina.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

CETIRIZINA HISTACET apresenta-se sob a forma de:
Comprimidos revestidos, brancos, de formato capsular, com ranhura numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

A Cetirizina está indicada para o tratamento sintomático da rinite perene e rinite alérgica sazonal e tratamento das manifestações cutâneas não complicadas, associadas à urticária crónica em adultos e crianças com idade superior a 6 anos.

4.2. Posologia e modo de administração

Os comprimidos revestidos de CETIRIZINA HISTACET 10 mg são ranhurados e divisíveis.

A posologia deverá ser determinada pelo médico, embora se possa recomendar a seguinte posologia diária:

Adultos e crianças com mais de 6 anos:

Na maioria dos casos é de 10mg (1 comprimido revestido) numa toma única.

Idosos:

Os dados disponíveis não sugerem que seja necessária uma redução da dose, em indivíduos mais idosos, desde que a função renal esteja normal.

Doentes adultos com insuficiência renal moderada a grave:

Os intervalos posológicos devem ser individualizados de acordo com a função renal. Ajustar a dose de acordo com a tabela seguinte. Para usar esta tabela posológica, é

necessário determinar a depuração da creatinina do doente (CL_{cr}) em ml/min. A CL_{cr} (ml/min) pode ser determinada com base na creatinina sérica (mg/dl), utilizando a seguinte fórmula:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{Idade (anos)}] \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mulheres})$$

Ajustes Posológicos para Doentes Adultos com Insuficiência Renal

Grupo	Depuração da Creatinina (ml/min.)	Posologia e Frequência
Normal	≥ 80	10mg, uma vez por dia
Ligeira	50-79	10mg, uma vez por dia
Moderada	30-49	5mg, uma vez por dia
Grave	<30	5mg, de 2 em 2 dias
Doentes com insuficiência renal terminal, em diálise	<10	Contra-indicado

Doentes pediátricos que sofrem de insuficiência renal:

A dose terá que ser ajustada, numa base individual, levando em consideração a depuração renal do doente e o seu peso corporal.

Doentes com insuficiência hepática:

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com insuficiência hepática isolada.

Doentes com insuficiência hepática e insuficiência renal:

Recomenda-se o ajuste posológico (ver a tabela anterior "Ajustes Posológicos para Doentes Adultos com Insuficiência Renal").

4.3. Contra-Indicações

Antecedentes de hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação ou à hidroxizina.

Doentes com insuficiência renal grave, que apresentem uma depuração da creatinina inferior a 10ml/min.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Em doses terapêuticas, não foram demonstradas interações clinicamente significativas com o álcool (para uma taxa de alcoolémia de 0,5g/l). No entanto, recomenda-se precaução na ingestão simultânea de cetirizina com álcool, devido ao risco de depressão do SNC.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foram conduzidos estudos de interação farmacocinética de cetirizina com pseudoefedrina, cimetidina, cetoconazole, eritromicina e azitromicina, não tendo sido observadas interações farmacocinéticas. Num estudo de dose múltipla de teofilina (400mg diários) e cetirizina, verificou-se um pequeno decréscimo (16%) na depuração da cetirizina, enquanto a disponibilidade da teofilina não foi alterada pela administração

concomitante da cetirizina.

Estudos farmacodinâmicos de cetirizina com cimetidina, glipizide, diazepam e pseudoefedrina não revelaram evidência de interações adversas.

Estudos de cetirizina com azitromicina, eritromicina, cetoconazole, teofilina e pseudoefedrina não revelaram evidência de interações clinicamente adversas. Em particular, a administração concomitante de cetirizina com macrólidos ou cetoconazole, nunca resultou em alterações do ECG, clinicamente relevantes.

A extensão da absorção da cetirizina não é reduzida pela administração de alimentos, apesar da velocidade de absorção diminuir.

4.6. Gravidez e aleitamento

Nos estudos realizados em animais, não foram demonstrados efeitos adversos.

Existem poucos dados disponíveis sobre a utilização da cetirizina durante a gravidez.

Tal como acontece com a maioria dos medicamentos, a cetirizina está contra-indicada durante a gravidez

Se o medicamento for tomado inadvertidamente durante a gravidez, deve interromper-se imediatamente o tratamento.

A cetirizina está contra-indicada em mulheres lactantes, dado que é excretada no leite materno.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de condução e latência de sono dependem da resposta individual ao medicamento. Em doentes sensíveis ou com a utilização simultânea de álcool ou outros depressores do SNC, ocorre uma redução adicional do estado de alerta que interfere com a capacidade de condução ou a utilização de máquinas.

4.8. Efeitos Indesejáveis

Ao contrário dos antagonistas dos receptores-H₁ de primeira geração, a cetirizina penetra menos extensivamente no sistema nervoso central e provoca acentuadamente menor sedação. Os estudos clínicos demonstraram que a cetirizina, na dosagem recomendada, tem efeitos adversos menores no SNC, que incluem sonolência, fadiga, tontura e cefaleia. Em alguns casos, foi referida estimulação paradoxal do SNC.

Apesar da cetirizina ser um antagonista selectivo dos receptores-H₁ periféricos e ser relativamente desprovida de actividade anticolinérgica, foram descritos casos isolados de dificuldades de micção, perturbações de acomodação ocular e boca seca.

Foram referidos alguns episódios de disfunção hepática, com enzimas hepáticas elevadas, acompanhadas de bilirrubina elevada. A maioria resolveu-se após descontinuação da terapêutica.

a) Ensaios clínicos

Nos ensaios clínicos realizados com a cetirizina, controlados por placebo, na dose recomendada de 10mg por dia, foram demonstrados os seguintes eventos adversos, com incidência igual ou superior a 1%: fadiga, tontura, cefaleia, dor abdominal, boca seca, náusea, sonolência e faringite.

Apesar de, estatisticamente mais comum com a cetirizina do que com o placebo, a sonolência foi na maioria dos casos, ligeira a moderada. Testes objectivos, tal como demonstrado por outros estudos, revelaram que as actividades diárias habituais não são afectadas em jovens saudáveis, com a dose diária recomendada de cetirizina.

As reacções adversas medicamentosas, referidas em taxas iguais ou superiores a 1%, em crianças com idade entre os 6 meses e os 12 anos, incluídas em ensaios clínicos controlados por placebo ou ensaios farmacoclinicos, foram: diarreia, sonolência, rinite e fadiga.

b) Experiência pós-comercialização com medicamentos contendo cetirizina

Adicionalmente aos efeitos adversos referidos durante os estudos clínicos acima descritos, foram ainda, referidos casos isolados das seguintes reacções adversas na experiência pós-comercialização para medicamentos com cetirizina. Os dados são insuficientes para suportar uma estimativa da sua incidência na população a tratar:

- Sangue e sistema linfático: trombocitopenia;
- Coração: taquicardia;
- Olhos: perturbações da acomodação e visão desfocada;
- Aparelho gastrointestinal: diarreia;
- Organismo em geral: astenia, mal-estar, aumento de peso e edema;
- Sistema imunitário: choque anafilático e hipersensibilidade;
- Sistema hepatobiliar: disfunção hepática (transaminases, fosfatase alcalina, γ -GT e bilirrubina elevadas);
- Sistema nervoso central: convulsões, disgeusia, parestesia e síncope;
- Perturbações psiquiátricas: agressividade, agitação, confusão, depressão e insónia;
- Perturbações renais e urinárias: micção difícil;
- Pele e faneras: edema angioneurótico, prurido, erupção eritematosa e urticária.

4.9. Sobredosagem

a) Sintomas

Os sintomas observados após uma sobredosagem significativa de cetirizina estão principalmente associados com efeitos a nível do SNC ou com efeitos que possam sugerir um efeito anticolinérgico.

Os efeitos adversos referidos após a ingestão de uma quantidade, no mínimo 5 vezes superior à dose diária recomendada, são: confusão, diarreia, tonturas, fadiga, cefaleia, mal-estar, midríase, prurido, agitação, sedação, sonolência, letargia, taquicardia, tremor e retenção urinária.

b) Tratamento

Não existe antídoto específico conhecido para a cetirizina.

Em caso de ocorrência de sobredosagem, recomenda-se um tratamento sintomático ou de suporte.

Deve efectuar-se uma lavagem gástrica, se a ingestão tiver acabado de ocorrer.

A cetirizina não é removida eficazmente por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: XI-2: Anti-histamínicos;

Código ATC: Anti-histamínicos para uso sistémico – R06A E07 – Cetirizina

A cetirizina, um metabolito humano da hidroxizina, é um antagonista potente e selectivo dos receptores–H₁, periféricos. Estudos de ligação aos receptores *in vitro* mostraram não haver afinidade mensurável para outros receptores. Ensaio *ex vivo* realizados em murganhos mostraram que a cetirizina administrada por via sistémica não ocupa significativamente os receptores– H₁ cerebrais.

Adicionalmente ao seu efeito anti-H₁, a cetirizina demonstrou actividades anti-alérgicas: numa dose de 10mg, uma ou duas vezes por dia; inibe o recrutamento tardio de células inflamatórias, nomeadamente eosinófilos, na pele e conjuntiva de indivíduos atópicos, submetidos a estimulação antigénica; e na dose de 30mg/dia inibe o influxo de eosinófilos no líquido lavagem bronco-alveolar, em indivíduos asmáticos. Além disso, a cetirizina inibe a reacção inflamatória tardia, induzida em doentes com urticária crónica, pela administração intradérmica de calicreína. Também infraregula a expressão de moléculas de adesão celular, tais como as ICAM-1 e VCAM–1, as quais são marcadores da inflamação alérgica.

Estudos em voluntários saudáveis mostraram que a cetirizina, em doses de 5 e 10mg, inibe fortemente as reacções de pápulas e máculas induzidas por concentrações muito elevadas de histamina na pele. O início da actividade após uma dose única de 10mg, ocorre no espaço de 20 minutos, em 50% dos indivíduos, e no espaço de 1 hora, em 95% dos indivíduos. Esta actividade persiste , no mínimo, durante 24 horas após uma administração única. Num estudo com a duração de 35 dias, realizado em crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 12 anos, não se verificou tolerância ao efeito anti-histamínico (supressão de máculas e pápulas) da cetirizina. Quando um tratamento com cetirizina é interrompido, após administração repetida, a pele recupera a sua reactividade normal à histamina em 3 dias.

Os efeitos de outros mediadores ou libertadores da histamina, tais como o PAF ou a substância P, são igualmente inibidos pela cetirizina, a qual é igualmente efectiva na inibição da resposta dos doentes com urticária pelo frio e doentes com dermatografismo, a estímulos específicos (frio e pressão).

Em indivíduos asmáticos ligeiros, a cetirizina em doses de 5 a 20mg, bloqueou quase completamente o broncoespasmo induzido por concentrações elevadas de histamina

administradas por nebulizador.

Num estudo controlado por placebo, com a duração de 6 semanas, envolvendo 186 doentes com rinite alérgica e asma ligeira a moderada concomitante, a cetirizina, em doses de 10mg por dia, melhorou os sintomas da rinite e não alterou a função pulmonar. Este estudo suporta a segurança na administração de cetirizina a doentes alérgicos, com asma ligeira a moderada.

Num estudo controlado contra placebo, a cetirizina administrada na forma de dose diária elevada de 60mg, durante sete dias, não provocou prolongamento estatisticamente significativo do intervalo QT.

Na dose recomendada, a cetirizina demonstrou melhorar a qualidade de vida em doentes com rinite alérgica sazonal ou perianual.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A cetirizina exhibe cinética linear entre os 5 a 60 mg. A semi-vida terminal foi aproximadamente de 10 horas e o volume de distribuição aparente foi de 0,50 l/Kg. Não foi observada acumulação da cetirizina após administração de doses diárias de 10mg, durante 10 dias. A concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio foi, aproximadamente, 300 ng/ml e foi alcançada no espaço de $1,0 \pm 0,5$ h. A ligação da cetirizina às proteínas plasmáticas é de $93 \pm 0,3\%$. A cetirizina não modifica a ligação da varfarina às proteínas plasmáticas.

A cetirizina não sofre efeito de primeira passagem extenso. Cerca de dois terços da dose são excretados inalterados na urina. A distribuição dos parâmetros farmacocinéticos tais como a concentração plasmática máxima e a área sob a curva, é unimodal em voluntários humanos e não foram observadas diferenças na cinética da cetirizina entre adultos, brancos e negros, do sexo masculino.

A extensão da absorção da cetirizina não é reduzida pela administração de alimentos, apesar da velocidade de absorção diminuir. A extensão da biodisponibilidade é semelhante, quando a cetirizina é administrada na forma de solução oral ou de comprimidos.

Populações especiais:

Idosos: Após a administração de uma dose oral única de 10mg, a semi-vida aumentou cerca de 50% e a depuração diminuiu 40%, em 16 indivíduos idosos, por comparação com indivíduos normais. O decréscimo na depuração da cetirizina nestes voluntários idosos pareceu estar relacionado com uma diminuição da função renal.

Crianças: A semi-vida da cetirizina foi de cerca de 6 horas, em crianças com idades entre os 6 e os 12 anos e de 5 horas, em crianças com idades entre 2 e 6 anos.

Doentes com insuficiência renal: A farmacocinética do fármaco foi semelhante em doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina superior a 40 ml/min) e em voluntários saudáveis.

Os doentes com insuficiência renal moderada tiveram um aumento 3 vezes superior na semi-vida e um decréscimo de 70% na depuração, por comparação com voluntários saudáveis.

Os doentes em hemodiálise (depuração da creatinina inferior a 7 ml/min) aos quais se administrou uma dose oral única de 10mg de cetirizina, tiveram um aumento de 3 vezes na semi-vida e uma diminuição de 70% na depuração, por comparação com indivíduos saudáveis. A cetirizina foi fracamente eliminada através de hemodiálise. É necessário um ajuste de dose em doentes com insuficiência renal, moderada a grave (Ver 4.2.).

Doentes com insuficiência hepática: Os doentes com doenças hepáticas crónicas (hepatocelular, colestática e cirrose biliar) aos quais se administrou uma dose única de cetirizina de 10 ou 20mg, tiveram um aumento de 50% na semi-vida, paralelamente com um decréscimo de 40% na depuração, por comparação com indivíduos saudáveis. O ajuste de dose em doentes com insuficiência hepática, é apenas necessário, caso se verifique insuficiência renal concomitante.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade sub-crónica, em ratos e cães, a cetirizina não teve efeitos tóxicos em exposições sistémicas excessivas, por comparação à exposição sistémica no Homem. O fármaco foi, também, bem tolerado em estudos com a duração de 1 ano, no rato, cão e macaco. O órgão-alvo nos roedores foi o fígado, com aumento de peso, hipertrofia dos hepatócitos e infiltração gorda. A cetirizina provou ser um indutor dos enzimas hepáticos, apenas em murganhos e ratos. Para além disso, o perfil farmacocinético do composto nos roedores, é o que mais se afasta do observado no Homem. As alterações hepáticas no Homem são completamente reversíveis, aquando da interrupção do tratamento.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a cetirizina apresentou efeitos tóxicos para a reprodução, unicamente em associação à toxicidade materna. O fármaco não demonstrou potencial teratogénico.

A cetirizina não demonstrou potencial genotóxico. O fármaco não foi carcinogénico no rato. Induziu um aumento de tumores hepáticos benignos em murganhos em doses superiores à dose terapêutica humana. Considera-se que o desenvolvimento de tumores hepáticos, observado nos murganhos, não representa um risco para o Homem.

A cetirizina não prolongou o intervalo QTc em cobaias, cães ou macacos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Comprimidos revestidos:

Núcleo:

Amido pré-gelatinizado

Lactose monohidratada
Amido de milho
Povidona
Estearato de magnésio

Revestimento:

Polietilenoglicol 6000
Polimetacrilato básico
Dióxido de titânio
Talco

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

3 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem com 20 comprimidos revestidos, acondicionados em blister de PVC/Alumínio.

6.6. Instruções de utilização, manipulação e eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Atral, S.A.
Rua da Estação, n.º 42
Vala do Carregado
2600 - 726 Castanheira do Ribatejo - Portugal
Tel: 263 856 800
Fax: 263 855 020
email: info@atralcipan.pt

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CETIRIZINA HISTACET 10 mg, 20 COMPRIMIDOS REVESTIDOS - N° de A.I.M.:
4460697

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12 de Junho de 2003

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO