

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cetirizina Farmoz 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de dicloridrato de cetirizina.

Excipientes:

Lactose mono-hidratada – 65,3 mg

Para lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos, de forma capsular e com ranhura numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em adultos e doentes pediátricos com idade superior a 6 anos:

- A cetirizina está indicada no alívio dos sintomas nasais e oculares de rinite alérgica sazonal e perene.
- A cetirizina está indicada no alívio dos sintomas de urticária crónica idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Crianças com idade compreendida entre os 6 e os 12 anos: 5 mg duas vezes por dia (meio comprimido duas vezes por dia)

Adultos e crianças com idade superior a 12 anos: 10 mg uma vez por dia (1 comprimido).

Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de líquido.

Idosos:

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

Doentes com insuficiência renal moderada a grave:

Dado que a cetirizina é excretada maioritariamente por via renal (ver secção 5.2), nos casos em que não podem ser utilizados tratamentos alternativos, os intervalos posológicos devem ser individualizados de acordo com a função renal. Ajustar a dose de acordo com a tabela abaixo. Para usar esta tabela posológica é necessário determinar-se a depuração da creatinina do doente (CL_{cr}) em ml/min. A CL_{cr} (ml/min) pode ser determinada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dl) utilizando a seguinte fórmula:

$[140 - \text{idade}(\text{anos})] \times \text{peso}(\text{kg})$

$CL_{cr} = \frac{\text{peso}(\text{kg})}{72 \times \text{creatinina sérica}(\text{mg/dl})} \quad (\times 0,85 \text{ para mulheres})$

Ajustes posológicos para doentes adultos com insuficiência renal

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

Em doentes pediátricos que sofrem de insuficiência renal, a dose terá de ser ajustada numa base individual, tendo 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 “Doentes com insuficiência renal “ acima).

4.3 Contra-indicações

História de hipersensibilidade a qualquer um dos constituintes da formulação, à hidroxizina ou a qualquer derivado da piperazina.

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

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar cetirizina, comprimidos revestidos por película.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Recomenda-se precaução em doentes epiléticos e em doentes com risco de convulsões.

A administração dos comprimidos revestidos por película não é recomendada em crianças com idade inferior a 6 anos, uma vez que esta formulação não permite uma adaptação adequada da dose.

Os testes a alergias da pele são inibidos pelos anti-histamínicos, sendo por isso necessário um período de *wash-out* (3 dias) antes da realização destes testes.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar cetirizina, comprimidos revestidos por película.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Devido aos perfis farmacocinético, farmacodinâmico e de tolerância da cetirizina, não são esperadas interacções com este anti-histamínico. Na realidade não foram reportadas interacções farmacodinâmicas nem farmacocinéticas significativas durante os estudos de interacção realizados, nomeadamente com a pseudoefedrina ou a teofilina (400 mg/dia).

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem muito raros dados clínicos disponíveis sobre a utilização de cetirizina durante a gravidez. Os estudos em animais não indicam efeitos secundários, directos ou indirectos

sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o parto ou o desenvolvimento pós-natal. A prescrição de cetirizina a mulheres grávidas deverá ser feita com precaução.

Aleitamento

A cetirizina é excretada no leite materno em concentrações que representam 0,25 a 0,90 das medidas no plasma, dependendo do tempo decorrido entre a administração e a amostragem. Consequentemente, recomenda-se precaução na prescrição de cetirizina a mulheres que se encontram a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Medições objectivas da capacidade de condução, latência de sono e desempenho em linhas de montagem não demonstraram efeitos clinicamente relevantes, na dose recomendada de 10 mg.

Os doentes que pretendam conduzir, desenvolver actividades potencialmente perigosas ou utilizar máquinas, não devem exceder a dose recomendada e devem ter em consideração a sua resposta individual ao medicamento.

Em doentes sensíveis, a utilização concomitante com álcool ou com outros depressores do SNC, pode provocar uma redução adicional no estado de alerta e diminuição do desempenho.

4.8 Efeitos indesejáveis

Estudos clínicos demonstraram que a cetirizina, na dosagem recomendada, tem efeitos secundários menores no SNC, que incluem sonolência, fadiga, tontura e cefaleia. Nalguns casos, foi reportada 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 reportados alguns episódios de disfunção hepática, com enzimas hepáticas elevadas, acompanhadas de bilirrubina elevada. A maioria resolveu-se após descontinuação da terapêutica.

a) Ensaios clínicos

Está disponível informação de segurança relativa a ensaios clínicos controlados, duplamente cegos, realizados com cetirizina contra placebo ou outros fármacos anti-histamínicos, na dose recomendada (10 mg/dia para a cetirizina), que incluíram mais do que 3200 sujeitos expostos à cetirizina.

Nos ensaios contra placebo foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos Indesejáveis (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
Corpo como um todo - Perturbações gerais Fadiga	1,63 %	0,95%
Doenças do sistema nervoso central e periférico Tonturas Cefaleias	1,10 % 7,42%	0,98 % 8,07%
Doenças do sistema gastrointestinal Dor abdominal Boca seca Náusea	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
Perturbações do foro psiquiátrico Sonolência	9,63%	5,00%
Doenças do sistema respiratório Faringite	1,29%	1,34%

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 voluntários jovens saudáveis, com a dose diária recomendada de cetirizina.

Em crianças com idade entre os 6 meses e os 12 anos, incluídas em ensaios clínicos controlados por placebo, os efeitos indesejáveis reportados foram os seguintes, em taxas iguais ou superiores a 1,0%:

Efeitos Indesejáveis (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
Doenças do sistema gastrointestinal Diarreia	1,0%	0,6%
Perturbações do foro psiquiátrico Sonolência	1,8%	1,4%
Doenças do sistema respiratório Rinite	1,4%	1,1%
Corpo como um todo -		

Perturbações gerais Fadiga	1,0%	0,3%
-------------------------------	------	------

b) Experiência pós-comercialização

Adicionalmente aos efeitos secundários reportados durante os estudos clínicos acima descritos, foram reportados os seguintes efeitos indesejáveis, na experiência pós-comercialização.

Os efeitos secundários são descritos de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e por frequência estimada, baseada na experiência pós-comercialização.

As frequências são definidas da seguinte forma: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $1/1000$), Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e sistema linfático

- Muito raros: trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

- Raros: hipersensibilidade
- Muito raros: choque anafilático

Perturbações do foro psiquiátrico

- Pouco frequentes: agitação
- Raros: agressividade, confusão, depressão, alucinação, insónia
- Muito raros: tique

Doenças do sistema nervoso

- Pouco frequentes: parestesia
- Raros: convulsões, distúrbios do movimento
- Muito raros: disgeusia; discinesia, distonia, síncope, tremor
- Desconhecido: amnésia, perturbações da memória

Afecções oculares

- Muito raros: perturbações da acomodação, visão desfocada, oculogíria

Cardiopatias

- Raros: taquicardia

Doenças gastrointestinais

- Pouco frequentes: diarreia

Afecções hepatobiliares

- Raros: função hepática anormal (elevação das transaminases, fosfatase alcalina, γ -GT e bilirrubina)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

- Pouco frequentes: prurido, erupção eritematosa
- Raros: urticária
- Muito raros: edema angioneurótico, erupção medicamentosa fixa

Doenças renais e urinárias

- Muito raros: disúria, enurese

Perturbações gerais e alterações no local de administração

- Pouco frequentes: astenia, mal-estar
- Raros: edema

Exames complementares de diagnóstico

- Raros: peso aumentado

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas observados após uma sobredosagem de cetirizina estão principalmente associados com efeitos a nível do SNC ou com efeitos que possam sugerir um efeito anticolinérgico. Os efeitos secundários reportados após a ingestão de uma quantidade, no mínimo, 5 vezes superior à dose diária recomendada são: confusão, diarreia, tontura, fadiga, cefaleia, mal-estar, midríase, prurido, agitação, sedação, sonolência, letargia, taquicardia, tremor e retenção urinária.

Tratamento

Não existe um antídoto específico conhecido para a cetirizina.

Em caso de ocorrência de sobredosagem recomenda-se tratamento sintomático ou de suporte. Deve ser considerada a lavagem gástrica, caso a ingestão tenha acabado de ocorrer. A cetirizina não é eficazmente removida por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 10.1.2 - Medicação antialérgica. Anti-histamínicos. Anti-histamínicos H₁ não sedativos, código ATC: R06A E07

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. Testes *in 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 antialérgicas: numa dose de 10 mg, 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 30 mg/dia inibe o influxo de eosinófilos no líquido de lavagem broncoalveolar, em indivíduos asmáticos. Além disso, a cetirizina inibe a reacção inflamatória tardia induzida em doentes com urticária crónica, pela administração intradérmica de calicreína. Também inibirregula a expressão de moléculas de adesão celular, tais como as ICAM-1 e VCAM-1, as quais são marcadoras da inflamação alérgica.

Estudos em voluntários saudáveis mostraram que a cetirizina, em doses de 5 e 10 mg, 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 10 mg, 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 a 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 de 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 20 mg demonstrou bloqueio quase completo do broncoespasmo induzido por concentrações elevadas de histamina, administradas por aerosol.

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 10 mg por dia, melhorou os sintomas da rinite e não alterou a função pulmonar. Este estudo suporta a segurança na administração da cetirizina a doentes alérgicos com asma ligeira a moderada.

Num estudo controlado por placebo, a cetirizina administrada numa dose diária elevada de 60 mg, 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 per anual.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A cetirizina exibe cinética linear entre os 5 e 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 de cetirizina após administração de doses diárias de 10 mg durante 10 dias. A concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio foi, aproximadamente, 300 ng/ml e foi alcançada no espaço de $1,0 \pm 0,5$ horas. A ligação da cetirizina às proteínas plasmáticas é de $93 \pm 0,3\%$. A cetirizina não modifica a ligação da varfarina às proteínas.

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 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 10 mg, 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 os 2 e os 6 anos.

Doentes com insuficiência renal: a farmacocinética do fármaco foi semelhante em doentes com insuficiência 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 10 mg de cetirizina tiveram um aumento de 3 vezes na semi-vida e uma diminuição de 70% na depuração, por comparação com os indivíduos

saudáveis. A cetirizina foi fracamente eliminada através da hemodiálise. É necessário um ajuste de dose em doentes com insuficiência renal moderada a grave (ver secção 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 20 mg, 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

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho pré-gelificado

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Povidona

Estearato de magnésio

Polietilenoglicol 6000

Polimetacrilato

Dióxido de titânio (E171)

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

Os comprimidos são acondicionados em blisters de PVDC/PVC/Alumínio. Cada embalagem contém 20 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO DO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4214599 – 20 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister de PVDC/PVC/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 Novembro 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO