

CetiHEXAL[®]
(dicloridrato de cetirizina)

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

comprimidos revestidos
10 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CetiHEXAL[®]

dicloridrato de cetirizina

APRESENTAÇÕES

CetiHEXAL[®] comprimido revestido 10 mg. Embalagem contendo 12 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

dicloridrato de cetirizina..... 10 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CetiHEXAL[®] é indicado para o alívio dos sintomas nasais e oculares da rinite alérgica sazonal e perene e dos sintomas de urticária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo realizado com pacientes com urticária crônica, 74,3% dos entrevistados demonstraram estarem satisfeitos com a terapia medicamentosa com dicloridrato de cetirizina após 2 semanas de uso. Com 4 semanas de uso, o índice de satisfação com o uso de dicloridrato de cetirizina subiu para 83,7%.

Sugiura K, Hirai S, Suzuki T, Usuda T, Kondo T, Azumi T, Masaki S, Yokoi T, Nitta Y, Kamiya S, Ando K, Mori T, Tomita Y. *Evaluation of cetirizine hydrochloride-based therapeutic strategy for chronic urticaria*. Nagoya J Med Sci. 2008 Aug;70(3-4):97-106.

Em um estudo comparativo com placebo e fexofenadina, realizado com pacientes com rinite alérgica sazonal, ambas as medicações se mostraram superiores ao placebo, porém o dicloridrato de cetirizina foi 26% superior à fexofenadina na redução dos sintomas 12 horas após a dose, e, no geral, reduziu 14% mais os sintomas. O dicloridrato de cetirizina mostrou-se mais eficaz na redução de rinorreia, prurido ocular e lacrimejamento, além de prurido nasal, do palato ou traqueia.

Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD, Ellis AK, Frankish CW, Chapman D, deGuia EC, Kramer B, Warner C. *Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine for seasonal allergic rhinitis, 5-12 hours postdose, in the environmental exposure unit*. Allergy Asthma Proc. 2005 Jul-Aug;26(4):275-82.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Cetirizina, um metabólito humano da hidroxizina, é um antagonista potente seletivo dos receptores-H1 periféricos. Em estudos *in vitro* de ligação ao receptor mostraram não haver afinidade mensurável para outros receptores-H1.

Experimentos *ex vivo* em ratos demonstraram que a cetirizina administrada sistemicamente não ocupa os receptores-H1 cerebrais significativamente.

Além de seu efeito anti-H1, a cetirizina demonstra atividades antialérgicas: numa dose de 10 mg uma vez ou duas vezes ao dia, inibe o recrutamento tardio de células inflamatórias, principalmente eosinófilos, na pele e conjuntiva de indivíduos atópicos submetidos ao teste de provocação, e a dose de 30 mg/dia inibe o influxo de eosinófilos no lavado broncoalveolar durante uma constrição brônquica de fase tardia induzida por inalação de alérgenos em indivíduos asmáticos. Além disso, a cetirizina inibe a reação inflamatória de fase tardia em pacientes com urticária crônica

induzida pela administração intradérmica da caliceína. Ele também diminui a expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1 e VCAM-1, que são marcadores de inflamação alérgica.

Estudos em voluntários saudáveis mostraram que a cetirizina, em doses de 5 e 10 mg inibe fortemente as reações do tipo pápula e de eritema induzido por concentrações muito elevadas de histamina na pele, mas a correlação com a eficácia não foi estabelecida. O início de atividade após uma dose única de 10 mg ocorre dentro de 20 minutos em 50% dos indivíduos e dentro de uma hora em 95%. Esta atividade persiste por pelo menos 24 horas após uma única administração.

Em um estudo de seis semanas controlado por placebo com 186 pacientes com rinite alérgica e asma leve a moderada concomitante, a cetirizina na dose de 10 mg uma vez ao dia melhorou os sintomas de rinite e não alterou a função pulmonar. Este estudo suporta a segurança da administração de cetirizina a pacientes com asma leve a moderada.

Em um estudo controlado por placebo, a cetirizina administrada na maior dose diária, de 60 mg, durante 7 dias, a cetirizina não causou prolongamento estatisticamente significativo do intervalo QT.

Na dose recomendada, a cetirizina demonstrou melhoras na qualidade de vida dos pacientes com rinite perene e sazonal.

Em um estudo de 35 dias em crianças de 5 a 12 anos de idade, não foi observada tolerância ao efeito anti-histamínico (supressão da pápula e do eritema) da cetirizina. Quando um tratamento com cetirizina é interrompido, após administração repetida, a pele recupera a sua reatividade normal à histamina em 3 dias.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O pico de concentração plasmática é de aproximadamente 300 ng / mL e é alcançado em $1,0 \pm 0,5$ h.

A distribuição dos parâmetros farmacocinéticos, tais como a concentração máxima no plasma ($C_{\text{máx}}$) e a área sob a curva (ASC), é unimodal.

A extensão da absorção da cetirizina não é reduzida com alimentos, embora a taxa de absorção seja diminuída. A extensão da biodisponibilidade é semelhante quando a cetirizina é administrada como soluções, cápsulas ou comprimidos.

Distribuição

O volume aparente de distribuição é de 0,50 L/Kg. A ligação às proteínas plasmáticas da cetirizina é de $93 \pm 0,3\%$. A cetirizina não altera a ligação às proteínas plasmáticas da varfarina.

Metabolismo e Excreção

A cetirizina não sofre extensivo metabolismo de primeira passagem. Cerca de dois terços da dose é excretada inalterada na urina. A meia vida é de aproximadamente 10 horas e nenhum acúmulo foi observado após doses diárias de 10 mg por 10 dias.

A cetirizina exibe cinética linear na faixa de 5 a 60 mg.

População especial de pacientes

Crianças

A meia vida da cetirizina foi de cerca de 6 horas em crianças de 6-12 anos e 5 horas em crianças de 2-6 anos.

Idosos

Após uma única dose oral de 10 mg, a meia vida aumentou cerca de 50% e o *clearance* diminuiu 40% em 16 indivíduos idosos quando comparados a indivíduos mais jovens. A diminuição do *clearance* de cetirizina nestes indivíduos idosos parece estar relacionada a sua reduzida função renal.

Insuficiência renal

A farmacocinética da droga foi similar em pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina maior que 40 mL/min) e voluntários saudáveis.

Pacientes em hemodiálise (*clearance* de creatinina menor que 7 mL/min), após a administração de uma dose oral única de 10 mg de cetirizina, tiveram um aumento de 3 vezes na meia vida e uma redução de 70% no *clearance* em comparação com indivíduos saudáveis. A cetirizina foi pouco depurada por hemodiálise. É necessário o ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

Insuficiência hepática

Pacientes com doenças crônicas do fígado (cirrose biliar, hepatocelular e colestática), após a administração de dose única de 10 mg ou 20 mg de cetirizina, tiveram um aumento de 50% na meia vida com uma redução de 40% no *clearance* em comparação com indivíduos saudáveis.

O ajuste de dose é necessário somente em pacientes com insuficiência hepática se houver insuficiência renal concomitante.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **CetiHEXAL**[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula, à hidroxizina ou a qualquer derivado piperazínico.

O uso de **CetiHEXAL**[®] também é contraindicado para pacientes com insuficiência renal grave, com *clearance* de creatinina inferior a 10 ml/min.

Não é recomendado o uso de comprimidos revestidos em crianças com menos de 12 anos de idade, pois esta formulação não permite o ajuste adequado da dose.

O uso de CetiHEXAL[®] comprimidos é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante com substâncias depressoras do sistema nervoso central deve ser cuidadoso (ver o item Interações Medicamentosas).

Álcool

Nas doses terapêuticas, não foram demonstradas interações clinicamente significativas com álcool (para uma alcoolemia de 0,5 g/L). Entretanto, recomenda-se cautela se houver a ingestão concomitante de bebidas alcoólicas (veja o item 6. Interações Medicamentosas).

Aumento do risco de retenção urinária

Devem ser tomadas precauções em pacientes com fatores de predisposição à retenção urinária (por exemplo, lesão da medula espinhal, a hiperplasia prostática) já que a cetirizina pode aumentar o risco de retenção urinária (ver Reações Adversas).

Pacientes com risco de convulsão

Recomenda-se cautela aos pacientes epiléticos e àqueles que correm risco de convulsionar.

Crianças

O uso de **CetiHEXAL**[®] comprimidos não é recomendado para crianças com menos de 12 anos uma vez que a formulação não permite o ajuste da dose.

Reações cutâneas

Prurido e/ou urticária podem ocorrer quando o tratamento com cetirizina é interrompido, ainda que os sintomas não estejam presentes antes do início do tratamento (ver Reações Adversas). Em alguns casos, esses sintomas podem ser intensos e pode ser necessário reiniciar o tratamento. Os sintomas devem desaparecer com a retomada do tratamento.

Testes Cutâneos de Alergia

Os testes de alergia cutâneos são inibidos por anti-histamínicos é recomendado à interrupção desta medicação 3 dias antes do procedimento.

Alimentos

A absorção da cetirizina não é reduzida com alimentos, embora a taxa de absorção seja reduzida.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Medidas objetivas da capacidade de dirigir, latência do sono e desempenho da linha de montagem não demonstraram quaisquer efeitos clinicamente relevantes na dose recomendada de 10 mg. No entanto, pacientes que tiveram sonolência devem abster-se de dirigir, exercer atividades perigosas ou operar máquinas. Pacientes que pretendem dirigir, exercer atividades potencialmente perigosas ou operar máquinas, não devem exceder a dose recomendada e devem considerar a sua resposta ao medicamento.

Fertilidade

Existem dados limitados sobre os efeitos sobre a fertilidade humana, mas não foram identificados quaisquer problemas de segurança. Os dados de estudos em animais não apontaram questões de segurança para a reprodução humana.

Gravidez

Recomenda-se cautela ao prescrever cetirizina para mulheres grávidas.

Resultados de dados coletados prospectivamente para a cetirizina na gravidez não sugerem potencial toxicidade materna ou fetal/embrionária acima das taxas de base. Estudos em animais não indicam a presença de efeitos prejudiciais diretos nem indiretos em relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

Lactação

A cetirizina é excretada no leite humano em concentrações que representam de 25% a 90% dos valores mensurados no plasma, dependendo do momento da coleta das amostras após a administração. Recomenda-se cautela ao prescrever cetirizina para mulheres lactantes.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora até o momento não haja relato de interações com outras drogas, o uso concomitante com depressores do SNC deve ser cauteloso. Como com os demais anti-histamínicos, pacientes que estejam em tratamento com **CetiHEXAL[®]** devem evitar a ingestão excessiva de álcool.

Devido a farmacocinética, farmacodinâmica e ao perfil tolerância de cetirizina, nenhuma interação é esperada com este anti-histamínico. Nenhuma interação medicamentosa significativa na farmacocinética ou na farmacodinâmica foi relatada em estudos de interações com pseudoefedrina e teofilina (400 mg/dia).

Álcool e outros depressores do SNC

Em pacientes sensíveis, o uso concomitante de bebidas alcoólicas ou de outros depressores do SNC pode causar reduções adicionais do estado de alerta, comprometendo o desempenho, embora a cetirizina não potencialize o efeito do álcool (em níveis sanguíneos de 0,5 mg/L) (ver o item 5. Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o medicamento na embalagem original, em temperatura ambiente de 15°C a 30°C, protegido da luz e da umidade. O prazo de validade de **CetiHEXAL[®]** é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos revestidos brancos, oblongos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Modo de uso**

Uso exclusivamente oral.

Os comprimidos devem ser engolidos com um pouco de líquido.

Posologia

Adultos e crianças com idade superior a 12 anos

A dose é de um comprimido de 10 mg uma vez ao dia, por via oral. A duração do tratamento deverá seguir a recomendação médica.

Pacientes com insuficiência renal

Como a cetirizina é excretada principalmente por via renal, nos casos em que não possa ser utilizado um tratamento alternativo, os intervalos de doses devem ser individualizados de acordo com a função renal do paciente. Consulte a tabela abaixo e ajuste a dose tal como indicado. Para usar a tabela posológica, uma estimativa do *clearance* de creatinina do paciente (CL_{cr}) em mL/min é necessária. A CL_{cr} (mL/min) pode ser estimada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dL), utilizando a seguinte fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{idade}(\text{anos})] \times \text{peso}(\text{kg})}{72 \times \text{creatinina sérica}(\text{mg/dl})} \quad (\times 0.85 \text{ para mulheres})$$

Grupo	Clearance de Creatinina (mL/min)	Dose e frequência
Normal	≥80	10 mg uma vez por dia
Média	50 – 79	10 mg uma vez por dia
Moderada	30 – 49	5 mg uma vez por dia
Grave	< 30	5 mg uma vez a cada 2 dias
Estágio final da doença renal	< 10	Contraindicado
Pacientes submetidos à diálise		

Em pacientes pediátricos que sofrem de insuficiência renal, a dose terá de ser ajustada individualmente, levando-se em consideração o *clearance* renal, peso corporal e a idade do paciente.

Idosos:

Não existem dados que determinem a necessidade de reduzir a dose nos pacientes idosos que tenham função renal normal.

Crianças:

Não se recomenda o uso de CetiHEXAL® comprimidos em crianças menores de 12 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática isolada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Dados de ensaios clínicos**

Estudos clínicos têm demonstrado que a cetirizina, na dose recomendada, tem efeitos adversos menores sobre o SNC, que incluem sonolência, fadiga, tontura e dor de cabeça. Relatou-se estimulação paradoxal do SNC em alguns casos.

Apesar da cetirizina ser um antagonista selectivo dos receptores-H1 periféricos e ser relativamente livre de atividade anticolinérgica, casos isolados de dificuldades de micção, perturbações de acomodação dos olhos e boca seca foram relatados.

Casos de insuficiência hepática, com elevação das enzimas hepáticas acompanhadas de bilirrubina elevada têm sido relatados. A maioria dos casos se resolveu após a descontinuação da cetirizina.

Ensaio clínico controlado duplo-cegos comparando cetirizina com placebo ou outros anti-histamínicos, na dose recomendada (10 mg por dia para cetirizina), cujos dados quantificados de segurança estão disponíveis, incluiu mais de 3200 pessoas expostas à cetirizina.

A partir deste agrupamento, as seguintes reações adversas foram relatadas para cetirizina 10 mg nos ensaios controlados por placebo em taxas de 1,0% ou mais:

Reações Adversas (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
<i>Distúrbios gerais</i> Fadiga	1.63 %	0.95 %
<i>Sistema nervoso central e periférico</i> Tontura Cefaleia	1.10 % 7.42 %	0.98 % 8.07 %
<i>Doenças do Sistema Gastrointestinal</i> Dor abdominal Boca seca Náusea	0.98 % 2.09 % 1.07 %	1.08 % 0.82 % 1.14 %
<i>Transtornos Psiquiátricos</i> Sonolência	9.63 %	5.00 %
<i>Problemas respiratórios, torácicos e do mediastino</i> Faringite	1.29 %	1.34 %

Embora estatisticamente mais comuns nos indivíduos que utilizaram medicamento do que nos pacientes que receberam o placebo, a sonolência foi leve a moderada, na maioria dos casos.

Os testes objetivos, como demonstrado por outros estudos, têm demonstrado que as atividades diárias não são afetadas com a dose diária recomendada em voluntários jovens e saudáveis.

População pediátrica

As reações adversas em taxas de 1% ou mais em crianças na faixa etária de 6 meses a 12 anos, incluídas nos ensaios clínicos controlados com placebo, são:

Reações Adversas (WHO-ART)	Cetirizina 10 mg (n= 1656)	Placebo (n = 1294)
<i>Doenças do Sistema Gastrointestinal</i> Diarreia	1.0 %	0.6 %
<i>Transtornos Psiquiátricos</i> Sonolência	1.8 %	1.4 %
<i>Problemas respiratórios, torácicos e do mediastino</i> Rinite	1.4 %	1.1 %
<i>Distúrbios gerais</i> Fadiga	1.0 %	0.3 %

Dados pós-comercialização

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): parestesia, prurido, erupção cutânea, astenia, mal-estar, agitação, diarreia.

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): aumento de peso, taquicardia, convulsões, urticária, edema, hipersensibilidade, anormalidade da função hepática (aumento de transaminases, fosfatase alcalina, gama-GT e bilirrubina), agressividade, confusão mental, depressão, alucinação, insônia.

Reações muito raras ($< 1/10.000$): trombocitopenia, disgeusia, discinesia, distonia, síncope, tremor, distúrbios de acomodação visual, visão turva, oculógiro, disúria, enurese, angioedema, erupções cutâneas medicamentosas fixas, choque anafilático, tiques nervosos.

Frequência desconhecida (as ocorrências não podem ser estimadas com os dados disponíveis): amnesia ou alteração da memória, aumento de apetite, pensamentos suicidas, pesadelos, vertigem, retenção urinária, hepatite, pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP), artralgia.

Ocorrência de reações cutâneas após a descontinuação de CetiHEXAL®

Após a descontinuação de cetirizina, foram reportados prurido (coceira intensa) e/ou urticária (ver item 5. Advertências e Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em portal.anvisa.gov.br/notivisa, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: os sintomas observados após uma superdosagem de cetirizina são principalmente associados a efeitos sobre o SNC ou a efeitos sugestivos de uma ação anticolinérgica.

Os eventos adversos relatados após a ingestão de pelo menos 5 vezes a dose diária recomendada são: confusão mental, diarreia, tontura, fadiga, cefaleia, mal-estar, midríase, prurido, inquietação, sedação, sonolência, estupor, taquicardia, tremor e retenção urinária.

Tratamento: não existe antídoto específico conhecido para a cetirizina.

Caso ocorra superdosagem, recomenda-se o tratamento sintomático ou de suporte. A cetirizina não é eliminada efetivamente por hemodiálise.

O tratamento clínico deve ser conforme indicado ou recomendado pelo centro nacional de intoxicação, quando disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0319

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 31/05/2018.

Fabricado por:

Salutas Pharma GmbH

Barleben - Alemanha

Registrado, Importado e Embalado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira



Logo SAC 0800 4009192

Histórico de Alteração da Bula - Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/12/2013	1029900/13-9	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	06/12/2013	1029900/13-9	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	06/12/2013	VERSÃO INICIAL	VPS01	10 mg Comprimidos revestidos
25/11/2014	1058622149	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2014	1058622149	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2014	III – DIZERES LEGAIS	VPS02	10 mg Comprimidos revestidos
14/10/2015	0907553154	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2015	0907553154	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS03	10 mg Comprimidos revestidos
05/06/2017	1110031171	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2017	1110031171	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2017	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS04	10 mg Comprimidos revestidos
27/08/2018	-	Notificação de alteração de Texto de bula - RDC 60/12	27/08/2018	-	Notificação de alteração de Texto de bula - RDC 60/12	27/08/2018	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS05	10 mg comprimidos revestidos