



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

INFORME TECNICO N° 35 - 2007
Cetirizina 5 mg jarabe

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ¹ :	Clorfenamina maleato 2mg/5ml jbe Loratadina 5mg/5ml jbe
ATC/DCI ² :	RO6AEO7
DDD ² :	10mg VO
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Julio 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Profilaxis y tratamiento sintomático de rinitis alérgica, prurito y urticaria

INTRODUCCION.

- La Rinitis Alérgica (RA) es la manifestación alérgica más común y la principal causa de consulta en otorrinolaringología a nivel mundial. Afecta al 10-25% de adultos y más de un 40% de los niños^{23,24}. La RA se describe como una reacción de hipersensibilidad de tipo I, caracterizada por la presencia de rinorrea, estornudos, obstrucción nasal y prurito conjuntival, los que se producen por la interacción de la inmunoglobulina E (IgE) presente en la membrana del mastocito de la mucosa nasal y el alérgeno correspondiente^{7,8}. Al producirse la reacción inmunológica, se liberan diversos mediadores químicos derivados del mastocito tales como: histamina, triptasa, leucotrienos (LTB4 y LTC4), prostanglandinas (PGD2) y últimamente se ha involucrado al factor activador de plaquetas (PAF)⁷.
- Las diversas propiedades biológicas de estos mediadores incluyen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, siendo éstos los responsables de la obstrucción nasal. El incremento de la secreción glandular así como la hipertrofia de las glándulas mucinosas dan como resultado la rinorrea. El estornudo y prurito son ocasionados principalmente por la estimulación de los nervios aferentes⁷.
- Después de iniciada la reacción inflamatoria a nivel de la mucosa, ésta puede cesar en pocas horas o prolongar su respuesta. Esto se explica por la sobre-



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

exposición al alérgeno (respuesta específica), así como la exposición a otros tipos de irritantes como aerosoles, humo de tabaco, entre otros (respuesta inespecífica). Además de la presencia de la contaminación ambiental, se describe que la estación de nacimiento, la ingesta de diversos productos alimenticios tales como la leche, huevos, chocolate, entre otros, la ocupación laboral del paciente en cuestión, así como la presencia de historia familiar de atopía, intervienen como factores de riesgo que influyen en la presentación de RA⁹.

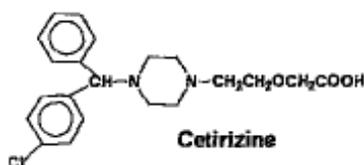
- En los niños, las consecuencias de la RA pueden incluir: patrones de sueño alterados, habilidad de concentración reducida, proceso de aprendizaje reducido, desventajas sociales, ansiedad y disfunción familiar²³.
- El prurito se puede definir como una sensación cutánea desagradable asociada al deseo inmediato de rascado¹⁰. El prurito es una característica esencial de la dermatitis atópica (DA) y el diagnóstico de DA no se puede hacer sin la historia de prurito. Debido al alto impacto en la calidad de vida, la mayor parte de los pacientes miden la severidad del eczema por la intensidad del prurito más que por las lesiones de piel. Como una percepción sensorial cutánea, el prurito, requiere la excitación de los neuropéptidos que se hallan en las inclusiones nerviosas de las fibras nociceptoras no mielínicas. Es bien sabido que la histamina y la acetilcolina provocan prurito por la unión directa a los receptores pruriginosos y a varios mediadores tales como neuropéptidos, proteasas o citocinas indirectamente vía liberación de la histamina¹¹.
- Los antihistamínicos H₁ (AH₁) clásicos o de primera generación son poco selectivos, presentan actividad en el sistema nervioso central y un perfil de efectos adversos sedante, anticolinérgico y antiserotoninérgico¹⁷. Los AH₁ de segunda generación (también llamados antihistamínicos no sedantes) son más selectivos por los receptores H₁ periféricos y no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). Esto se traduce en que tienen un perfil de efectos adversos diferente y en que producen menos sedación¹⁷.
- Cetirizina es un antagonista de segunda generación selectivo del receptor de Histamina H₁ que ha demostrado su eficacia tanto en pacientes atópicos como no atópicos, al inhibir los signos y síntomas de la alergia.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

FARMACOLOGIA



- Cetirizina es un derivado piperazínico un antihistamínico de acción larga. Ha sido caracterizada como un antagonista selectivo del receptor periférico H₁. Cetirizina es el metabolito ácido carboxílico de la hidroxizina. La alta polaridad de Cetirizina podría disminuir la distribución de la droga en el sistema nervioso central, resultando en menos efectos adversos en este nivel, al ser comparado con algunos antihistamínicos de primera generación. Cetirizina es rápidamente absorbida del tubo digestivo luego de la administración oral¹². Las concentraciones plasmáticas pico, se obtienen luego de una hora. La ingesta de alimentos, demora el tiempo de las concentraciones plasmáticas pico pero no disminuye la cantidad de droga absorbida. Está fuertemente unida a las proteínas plasmáticas (93%)³³ y tiene un tiempo de vida media de casi 10 horas⁴. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Principales parámetros farmacocinéticos de los antihistamínicos ^{17,18,19}

	Inicio del efecto	Interferencia con alimentos	T _{máx} (h)	Metab hepático	T _{1/2}	Eliminación
Cetirizina	1-2 horas	No	1	No	7-10 horas	70% renal 10% fecal
Loratadina	2-4 horas	↑ Absorción	1,4-1,6	Si	12-15 horas 17 horas	50% renal 50% fecal

* fármaco ; ** metabolito



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Los análisis poblacionales predicen un incremento lineal en la depuración y la edad (CL/F) y el volumen de distribución y la edad (V/F), con un CL/F algo menor en niñas en relación a los niños de la misma edad²⁸. El incremento del CL/F fue de 0.12 L h⁻¹ por año, mientras que el incremento del V/F fue de 1.4 L año⁻¹ (28).
- Las dosis recomendadas de cetirizina para RA, urticaria crónica idiopática y rinitis alérgica estacional son las siguientes²³:
 - Adultos y niños \geq 12 años: 5 ó 10 mg/día
 - Niños de 6 a 11 años: 5 ó 10 mg/día.
 - Niños de 2 a 5 años: 2.5 mg de jarabe/día (máximo 5mg/día).
 - Niños de 6 meses y < 2 años: 2.5 mg de jarabe/día (para niños de 12-23 meses, la dosis máxima es de 5 mg/día).
- La cetirizina ha sido detectada en la leche materna y no atraviesa en gran cantidad la barrera hemato-encefálica^{4,13}.
- Una dosis oral de 10mg de cetirizina se distribuyó rápidamente en el líquido lacrimal en 40 pacientes con conjuntivitis alérgica, con concentraciones promedio similares a las obtenidas en el suero. Es excretada en la orina como una droga inalterada en un 50-70% y por heces en un 10%¹³.
- Cetirizina es un medicamento no considerado en la 15^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud³, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹ El PNME incluye como antihistamínicos a los principios activos clorfenamina y loratadina.
- En el Perú a Julio del 2007 se identificaron 32 Registros Sanitarios vigentes del principio activo Cetirizina, en la forma farmacéutica de jarabe de 5mg⁵.

EFICACIA

- En un estudio realizado en pacientes con rinitis alérgica a los que se les expuso a alérgenos, luego de la administración oral de una dosis de 10 mg de Cetirizina, el alivio sintomático de las manifestaciones alérgicas fue evidente a las 2 horas y se mantuvo por 24 horas. En ensayos clínicos cortos (1–6 semanas) controlados, en pacientes mayores de 12 años, Cetirizina (5-20mg/diarios), fue más efectivo que placebo y al menos tan efectivo como clorfenamina, difenhidramina (50 mg 3



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

veces/día) o loratadina (10 mg/diarios) en controlar los síntomas de la rinitis alérgica¹².

- Tinkelman y colaboradores (1996) no encontraron diferencias entre antihistamínicos de primera generación y dos dosis diferentes de cetirizina en un estudio que involucró 188 pacientes entre 6 y 11 años con una historia de RA ($p < 0.05$)^{24,36}.
- Masi y colaboradores, compararon los efectos de cetirizina 5 mg BID por 2 semanas versus placebo en un estudio multicéntrico, doble ciego con 124 niños de 6 a 12 años con rino-conjuntivitis asociada al polen. La eficacia fue mayor con cetirizina (56.2%) versus placebo (29.7%) $p < 0.0001$ ^{24,37}.
- En la tabla 2 se muestran los estudios en los que se comparó el uso de Cetirizina con Loratadina y placebo en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica.

Tabla 2

Eficacia comparativa de Cetirizina (CET) en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica estacional, conducidos en ambientes controlados. Estudios al azar, multicéntricos, doble ciego y con diseño en grupos paralelos.

Referencias	Tratamiento	Duración sem	Nº de pacientes	Eficacia global %
Day et al.	CET 10 mg	2	120	55**
	LOR 10 mg		116	54**
	PL			30
Day et al.	CET 10 mg	2	67	61
	LOR 10 mg		67	50
	PL		68	43
Meltzer et al.	CET 10 mg	2	93	74+
	LOR 10 mg		93	57
	PL		92	59

CET=Cetirizina, LOR=Loratadina, PL=Placebo

* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ vs PL, $p < 0.05$

Fuente: Cetirizine a review of its use in allergic disorders¹³



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- En los tres estudios referidos, el porcentaje de eficacia de Cetirizina versus Loratadina fue mayor, pero el de mayor significancia estadística fue el estudio de Meltzer et al. que arrojó un $p < 0.01$ ¹⁴.
- Cetirizina es también usada para mejorar los síntomas en pacientes pediátricos con urticaria idiopática crónica. La eficacia de la droga en niños de 6 meses a 11 años de edad está basada en la extrapolación de la eficacia demostrada de cetirizina en adultos y la semejanza del curso de la enfermedad, fisiopatología y actividad de la droga entre ambas poblaciones¹².
- En la tabla 3, se muestran otros estudios en los que se comparó el uso de Cetirizina en pacientes con urticaria idiopática crónica versus otros antihistamínicos. En todos ellos, la superioridad de la Cetirizina fue mayor, salvo en el estudio de Patel y Danzig en el que el porcentaje de eficacia entre Cetirizina y Loratadina fue muy cercano (79% vs 76%).

Tabla 3

Eficacia comparativa de Cetirizina (CET) en pacientes con urticaria idiopática crónica. Estudios al azar, multicéntricos, doble ciego y con diseño en grupos paralelos en adultos, adolescentes y niños.

Referencias	Tratamiento	Duración sem	Nº pacientes	Eficacia global %
Breneman	CET 10 mg	2	60	NR**
	HYD 25 mg tid		63	NR**
	PL		65	NR**
Kalivas et al.	CET 5-20 mg DU	4	60	74+
	HYD 25-75 mg/d		60	57
	PL		68	59
Patel and Danzig	CET 10mg DU	2	22	79
	LOR 10 mg DU		24	76

Fuente: Cetirizine a review of its use in allergic disorders¹

- Dentro de los medicamentos alternativos que se consideran en el Petitorio Nacional tenemos a la Clorfenamina maleato y Loratadina. La Clorfenamina maleato es usada para el alivio sintomático de las condiciones alérgicas incluyendo urticaria y angioedema, rinitis y conjuntivitis así como en desórdenes pruríticos de la piel⁴. Loratadina, un derivado de la piperidina, es un antihistamínico de acción larga, no sedante con actividad antimuscarínica no significativa. Es usado para el alivio sintomático de condiciones alérgicas incluyendo rinitis y urticaria crónica⁴.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

SEGURIDAD

- Se han reportado durante los estudios clínicos, los siguientes efectos adversos con el uso terapéutico de Cetirizina: urticaria, constipación, diarrea, boca seca, colestasis intrahepática, hepatitis aguda severa, aumento de peso, astenia, somnolencia, sedación, fatiga, cefalea y alteraciones de la conciencia. En menos del 2% de los pacientes se ha reportado hipertensión, palpitaciones, taquicardia, falla cardiaca, dolor ocular, pérdida de la acomodación, hemorragia ocular, ceguera, hiperestesia, hiperkinesia, hipertonía, hipoestesia, parálisis y tremor⁴.
- Los antagonistas de los receptores de la histamina H₁ a menudo se clasifican como antihistamínicos de primera o nueva generación sobre la base de su frecuente efecto sedante a dosis terapéuticas. Los antihistamínicos de segunda o tercera generación — astemizol, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, loratadina y terfenadina— fueron elaborados con miras a que hubiera otras opciones terapéuticas sin efecto sedante. La venta de terfenadina y astemizol fue suspendida en Canadá debido a una asociación entre la prolongación del intervalo QT, que podría llevar a la arritmia conocida por torsades de pointes o a una fibrilación ventricular.
- Asimismo, en julio del 2001 La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud, comunicó a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y público en general la cancelación del Registro Sanitario y retiro del mercado nacional de los medicamentos que tienen como principio activo los antihistamínicos no sedantes terfenadina y astemizol. (Ver alerta DIGEMID año 2001).
- Se recomienda precaución cuando se administra cetirizina con fármacos depresores del SNC (neurolépticos, benzodiazepinas, antidepresivos, opiáceos) y con fármacos que potencian los efectos anticolinérgicos (IMAO y antidepresivos tricíclicos)¹⁶.
- Cetirizina es catalogado como categoría B durante el embarazo. Cetirizina no ha sido teratogénica en animales de experimentación pero se debe tener en cuenta que se excreta por la leche materna⁴. No hay estudios bien controlados en gestantes, por tal motivo su uso no goza de la recomendación de la FDA.
- En un estudio prospectivo, internacional, doble ciego, randomizado, controlado que se realizó en 817 niños entre 12 a 24 meses de edad, a los que se les trató



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

durante 18 meses con cetirizina (0.25 mg/Kg) o placebo BID, no se encontraron diferencias significativas respecto a la incidencia de los efectos adversos de ambas drogas²⁴.

- En un estudio realizado en niños de 6 a 11 meses con una historia de tratamiento con antihistamínicos H1 por un desorden alérgico, se les dosificó al azar 0.25 mg/kg de cetirizina bid o placebo bid oral durante 1 semana, no encontrándose diferencias respecto a los efectos adversos entre ambos grupos^{24,26}
- Hui y colaboradores encontraron en su estudio que cetirizina si tiene propiedades sedantes en niños, sin embargo, este efecto no es notado subjetivamente²⁷.
- Se han reportado crisis de oculogiría en 8 niños y un infante de 7 meses de edad. La dosis fue de 5 a 10 mg vía oral y la duración de los síntomas fue de 3 a 184 días²⁹.
- En un estudio que comparó loratadina versus cetirizina en niños ≥ 12 años con rinitis alérgica, se demostró que cetirizina promovía más somnolencia y disminución de la motivación durante el día respecto a loratadina³¹.
- En un estudio que evaluó el potencial de cardiotoxicidad de varios antihistamínicos, entre ellos cetirizina en niños atópicos de 5 a 12 años de edad, no se encontraron cambios en el intervalo QT ni efectos adversos cardiovasculares³⁴.
- Simons y colaboradores, en su estudio prospectivo, doble ciego, de 18 meses de duración, confirmó la seguridad del uso de cetirizina en niños de 12 a 24 meses de edad (n=817) con dermatitis atópica los cuales recibieron cetirizina 0.25 mg/Kg o placebo dos veces al día³².
- Pearlman evaluó la eficacia de cetirizina en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en 209 niños de 6 a 11 años de edad durante 4 semanas, concluyendo que su uso una vez al día es seguro para este tratamiento en la población estudiada³⁵.
- Los ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de estos fármacos por presentar un metabolismo más lento. Algunos autores recomiendan reducir la dosis o utilizar las mismas dosis a días alternos²⁰.
- Se han notificado convulsiones en asociación con el uso de algunos antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, difenhidramina, fenilamina y pirribenzamina), y también con algunos antihistamínicos de segunda y tercera



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

generación (astemizol, cetirizina, fexofenadina, loratadina y terfenadina). Según el Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América, en julio de 1999 las convulsiones asociadas con la cetirizina, fexofenadina y loratadina representaban hasta ese momento 2,5, 3,1 y 2,1% respectivamente, de todas las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de estos medicamentos. Para el 19 de septiembre de 2002, Health Canada había recibido 20 notificaciones de trastornos convulsivos asociados con el uso de loratadina (9), cetirizina (7) y fexofenadina (4). Hasta ahora no se han notificado convulsiones en conexión con la desloratadina. Los casos notificados de convulsiones representaban 3,6, 1,4 y 0,9% del número total de reacciones adversas notificadas en conexión con el uso de loratadina, cetirizina y fexofenadina, respectivamente. Quince de los 20 casos se presentaron en pacientes con antecedentes de convulsiones o que estaban en tratamiento simultáneo con anticonvulsivos. No obstante, estos datos deben interpretarse con cautela, ya que no se ha confirmado la causalidad. No se sabe aún si los antihistamínicos de segunda y tercera generación agravan el estado de pacientes con antecedentes de convulsiones o si interactúan con los agentes anticonvulsivos.¹⁵

COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento en pacientes pediátricos se tiene que:

	Cetirizina 5mg / 5ml JBE 60ml	Clorfenamina 2 mg / 5ml JBE 120 ml	Loratadina 5 mg / 5ml JBE 60 ml
Dosis diaria	0.25 mg/Kg/día = (divididos 1 o 2 veces al día)	0.35mg /kg/día = (divididos 4-6 horas)	10 ml/día
Costo Unidad²¹ s/.	5.63	0.90	2.50

Diferencia de costos tto S/.	
Cetirizina vs Clorfenamina	4.73
Cetirizina vs. Loratadina	3.13

- Podemos observar que existe una diferencia en costos de tratamiento por paciente de S/. 4.73 entre las frascos de Clorfenamina 2 mg y la Cetirizina 5mg,



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

mientras que para la Loratadina 5 mg y la Cetirizina 5mg, la diferencia es de S/. 3.13.

II. CONCLUSIONES

1. El perfil farmacológico de Cetirizina se aproxima al de los otros antihistamínicos, sin embargo, tiene un mejor perfil respecto a los efectos a nivel del SNC ^{4,13}.
2. Dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, se cuenta con Clorfenamina y Loratadina. Clorfenamina, tiene una eficacia similar a cetirizina en los casos de rinitis alérgica mientras que Cetirizina ha demostrado una eficacia similar a la Loratadina tanto en los estudios de Urticaria Idiopática crónica como para los de Rinitis alérgica.
3. La diferencia en costos por frasco por paciente es de S/. 4.73 entre los jarabes de Clorfenamina 2 mg y la Cetirizina 5mg, mientras que para la Loratadina 5 mg y la Cetirizina 5mg, la diferencia es de S/. 3.13.
4. La Cetirizina se puede considerar como una alternativa para pacientes pediátricos que requieren tratamiento sintomático de rinitis alérgica, prurito y urticaria cuando los efectos colaterales de los otros antihistamínicos impidan el normal desarrollo de las actividades del paciente o cuando un paciente no encuentre una buena respuesta frente a la loratadina.
5. Por las razones antes mencionadas, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Cetirizina, **se encuentra justificada para la Profilaxis y tratamiento sintomático de rinitis alérgica, prurito y urticaria sólo en los casos en que se presentan efectos colaterales o inadecuada respuesta a los antihistamínicos disponibles en el PNME.**



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15° edición (marzo del 2007).
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Julio del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS. Accesado en Julio del 2007.
6. Ruiz Fermín , Vega-Briceño Luis, Vargas Ronald, Garcia Alfredo, Shion Daniel, Caravedo Luis, Chiarella Pascual. Rinitis alérgica: Una antigua enfermedad a reevaluar. Rev Med Hered v.8 n.3 Lima jul. 1997
7. Igarashi Y, Goldrich MS, Kaliner MA, Irani A, Schwartz LB, White MV. Quantitation of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with rhinitis and normal subjects. J Allergy Clin Immunol 1995; 95(3): 7 16-125.
8. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Eur J Allergy Clin Immunol 1994; 49 (suppl). 234-36.
9. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. N Engl J Med 1985; 313(2): 65-69.
10. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biro T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. J Invest Dermatol. 2006 Aug;126(8):1705-18.
11. Stander S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. Exp Dermatol. 2002 Feb;11(1):12-24.
12. Cetirizine Hydrochloride. Revised AHFS Monographs. http://www.ashp.org/ahfs/first_rel/revised.cfm
13. Curran Monique P, Scott Lesley J and Perry Caroline M. Cetirizine. A review of its use in allergic disorders. Drugs 2004;64(5):523-561.
14. Meltzer EO, Weiler JM, Widlitz MD. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. The journal of allergy and clinical immunology. Vol 97; Issue 2. Pages 617-26.
15. Revista Panamericana de Salud pública. Información farmacológica-reacciones adversas. Rev Panam Salud Publica. 2003;13(4):256-66.
16. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra Vol 9, N°1 Marzo 2001.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

17. Slater JW, Zechnich AD and Haxby DG. Second-generation antihistamines. A comparative review. *Drugs* 1999;57(1):31-47.
18. Mattila MJ and Paakkari I. Variations among non-sedating antihistamines: are there real differences? *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:85-93.
19. González MA and Estes KS. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H₁ antihistamines. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998;36(5):292-300.
20. Horak F and Stübner UP. Comparative tolerability of second generation antihistamines. *Drugs Safety* 1999;20(5):385-401.
21. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de precios de medicamentos. Actualizado al 30 de abril del 2007.
22. Spicak Vaclav, Dab Isidore et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cetirizine in infants and toddlers. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:325-30.
23. Morgan Matthew M, Khan David A, Nathan Robert A. Treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria: Focus on oral antihistamines. *Ann Pharmacother* 2005; 39:2056-64.
24. Berger William E. Pediatric allergic rhinitis: Antihistamine selection. *Clin Pediatr*. 2005;44; 655-664.
25. Blaiss Michael. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school age children. *Clin Ther* 2004; 26:1876-1889.
26. Simons Estelle R, Silas Peter et al. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1244-8.
27. Hui Kar, Chong Daniel, et al. Central nervous system side effects of first- and second- generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: A randomized, double- blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics* 2004; 113: 116- 121.
28. Pitsiu Maria, Hussein Ziad, et al. Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine in children aged 6 months to 12 years. *Br J Clin Pharmacol* 57:4, 402-411.
29. Fraunfelder Frederick, et al. Oculogyric crisis in patients taking cetirizine. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 355-357.
30. Warner John O. a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months post-treatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-37.
31. Salmun Luis M, et al. Loratadine versus cetirizine: Assessment of somnolence and motivation during the workday. *Clin Ther* 2000; 22: 573-582.
32. Simons Estelle. Prospective, long term safety evaluation of the H₁- receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 433-40.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

33. Gonzalez M.A. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. International Journal of clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol 36, N°5- 1998. (292-300).
34. Delgado Lucía, Pferferman Abraham, et al. Evaluation of the potencial cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizole, loratadine and cetirizine in atopic children. Ann Allergy asthma inmunol 1998; 80: 333-7.
35. Pearlman David S, Lumry William R, et al. Once – daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children aged 6 to 11 years: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clinical pediatrics 1997 April, Pg 209-215.
36. Tinkelman CG, Kemp J. Mitchell DQ et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis in children with cetirizine or chlorphenamine: a multicenter study. Pediatr Asthma Allergy Inmunol.1996; 10:9-17.
37. Masi M, Candiani R, van de Venne H. a placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhino-comjuntivitis in children aged 6 to 12 years. Pediatr Allergy Inmunol 1993; 4 (4 Suppl):47-52.

Lima, 13 de agosto del 2007

SVL/GCC/gcc