

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Denominação do Medicamento

Cetirizina Jaba 10 mg Comprimidos Revestidos.

2. Composição Qualitativa e Quantitativa

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

Excipientes ver 6.1.

3. Forma Farmacêutica

Comprimidos revestidos por película.

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações Terapêuticas

Todas as indicações dos anti-alérgicos. Em particular, na prevenção e no tratamento sintomático da rinite alérgica sazonal ou perene, da conjuntivite alérgica e da asma polínica, bem como no tratamento do prurido e no tratamento de fundo da urticária crónica.

4.2. Posologia e Modo de Administração

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 10 mg (um comprimido revestido por película) 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 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 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:

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

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, 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 "Doentes com insuficiência renal moderada a grave", acima).

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 10 ml/min.

Crianças com idade inferior a 6 anos.

4.4. Advertências e Precauções Especiais de Utilização

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

4.5. Interações Medicamentosas e Outras

Foram conduzidos estudos de interação farmacocinética de cetirizina com pseudoefedrina, cimetidina, cetoconazol, eritromicina e azitromicina; não foram observadas interações farmacocinéticas. Num estudo de dose múltipla de teofilina (400 mg 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, glipizida, diazepam e pseudoefedrina não revelaram evidências de interações adversas.

Estudos de cetirizina com a azitromicina, eritromicina, cetoconazol, teofilina e pseudoefedrina não revelaram evidência de interações clinicamente adversas. Em

particular, a administração concomitante de cetirizina com macrólidos ou cetoconazol, nunca resultou em alterações do electrocardiograma, 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

Gravidez:

Nos estudos realizados em animais, não foram reportados efeitos adversos. Existem poucos dados disponíveis sobre a utilização da cetirizina durante a gravidez. Tal como acontece com a maioria dos medicamentos, deve ser evitada a utilização da cetirizina durante a gravidez. Não se prevê qualquer efeito prejudicial se o medicamento for tomado, por inadvertência, durante a gravidez, mas o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

Aleitamento:

A cetirizina está contra-indicada durante o período de aleitamento, uma vez que é excretada no leite materno.

4.7. Efeitos sobre a Capacidade de Conduzir e Utilizar Máquinas

Os anti-histamínicos de segunda geração, tais como a cetirizina, estão associados a uma frequência mais baixa de sonolência do que os anti-histamínicos de primeira geração. Medições objectivas da capacidade de condução e da latência de sono, não demonstraram efeitos clinicamente relevantes, na dose recomendada de 10 mg.

Os doentes que pretendam conduzir, desenvolver actividades potencialmente perigosas ou conduzir 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 uma diminuição do rendimento.

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 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

Dos ensaios clínicos realizados com cetirizina, controlados por placebo, na dose recomendada de 10 mg por dia, reportaram-se os seguintes eventos adversos, com uma 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 voluntários jovens saudáveis, com a dose diária recomendada de cetirizina.

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

b) Experiência pós-comercialização

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

Sangue e sistema linfático: trombocitopénia.

Coração: taquicardia.

Olhos: perturbações da acomodação e visão desfocada.

Sistema imunitário: choque anafiláctico e hipersensibilidade.

Sistema hepatobiliar: *disfunção* hepática (transaminases, fosfatase alcalina, -GT e bilirrubina elevadas).

Sistema nervoso central: convulsões, disgeusia, parestesia e síncope.

Pele e faneras: edema angioneurótico, prurido, erupção eritematosa e urticária.

Perturbações renais e urinárias: micção difícil.

Aparelho gastrointestinal: diarreia.

Perturbações psiquiátricas: agressividade, agitação, confusão, depressão e insónia.

Organismo em geral: astenia, mal-estar, aumento de peso e edema.

4.9 Sobredosagem:

Sintomas:

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

Em caso de ocorrência de sobredosagem, recomenda-se um tratamento sintomático ou de suporte. Deve ser considerada a lavagem gástrica, caso a ingestão tenha acabado de ocorrer.

A cetirizina não é removida eficazmente por diálise.

5 - Propriedades farmacológicas:

5.1. Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo fármaco-terapêutico: 10.1.2. Anti-histamínicos H₁ não sedativos.

Código ATC: 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. 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 anti-alérgicas: numa dose de 10 mg, uma ou duas vezes por dia, inibe o recrutamento tardio de células inflamatórias, nomeadamente eosinófilos, na pele e na conjuntiva de indivíduos atópicos, submetidos a estimulação antigénica, e na dose de 30 mg/dia inibe o influxo de eosinófilos no líquido de lavagem bronco-alveolar, em indivíduos asmáticos. Além disto, a cetirizina inibe a reacção inflamatória tardia, induzida em doentes com urticária crónica, pela administração intradérmica de caliceína. 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 10 mg, inibe fortemente as reacções de pápulas e de 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 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 de 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 dos 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 aerossol.

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 de 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 exhibe cinética linear entre os 5 e 60 mg. A semi-vida terminal foi de aproximadamente 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 de aproximadamente 300 ng/ml, sendo 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.

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 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 compreendidas entre os 6 e os 12 anos, e de 5 horas, em crianças com idades compreendidas 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 um 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 4.2 - **Posologia e modo de administração**).

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:

Em estudos de toxicidade sub-crónica, em ratos e cães, a cetirizina não teve efeitos tóxicos até exposições sistémicas excessivas, por comparação à exposição sistémica no Homem. O fármaco foi, também, bem tolerado em estudos com a duração de um ano, no rato, cão e macaco. O órgão alvo nos roedores foi o fígado, com aumento do peso, hipertrofia dos hepatócitos e infiltração gorda. A cetirizina provou ser um indutor das enzimas hepáticas, apenas em murganhos e rato. 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 dos excipientes:

Núcleo do comprimido:

Amido de milho Amido pré-gelatinizado Estearato de magnésio Lactose monohidratada Povidona

Revestimento do comprimido:

Dióxido de titânio (E 171) Polietilenoglicol 6000 Polimetacrilato básico Talco

6.2 - Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 - Prazo de validade

3 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperaturas inferiores a 25°C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 20 comprimidos revestidos por película, acondicionados em blisters de PVC-PVDC/Alumínio.

6.6. Instruções de utilização e de manipulação

Não existem requisitos especiais.

7 - Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Jaba Recordati S.A.
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Portugal

8 - Número (s) de Autorização de Introdução no Mercado

512 20 98 - Embalagem de 20 comprimidos.

9 - Data da primeira autorização / renovação da Autorização da Introdução no Mercado

Junho 2003

10. Data da elaboração/revisão do texto

Setembro 2008