

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. Denominação do medicamento

Cetirizina Jaba 1mg/ml Solução oral.

### 2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada ml de Cetirizina Jaba 1mg/ml Solução oral, contém 1mg de dicloridrato de cetirizina como substância activa.

Excipientes, ver 6.1.

### 3. Forma farmacêutica

Solução oral.

### 4. Informações clínicas

#### 4.1. Indicações terapêuticas

Todas as indicações dos anti-alérgicos. Em particular, na prevenção e 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: 10 mg (10 ml)/dia

Nos adultos, 10 mg (10 ml) uma vez por dia; nas crianças, 5 mg (5 ml) duas vezes por dia ou 10 mg (10 ml) uma vez por dia.

Crianças dos 2 aos 6 anos: 5 mg (5 ml)/dia

2,5 mg (2,5 ml) duas vezes por dia ou 5 mg (5 ml) uma vez por dia.

#### 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:

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

#### ***Ajustes posológicos para doentes adultos com insuficiência renal:***

<b>Grupo</b>	<b>Depuração da creatinina (ml/min)</b>	<b>Posologia e frequência</b>
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 à cetirizina ou a qualquer dos componentes da formulação, ou à hidroxizina ou a qualquer derivado da piperazina.
- Doentes com insuficiência renal grave, que apresentem uma depuração da creatinina inferior a 10 ml/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 0,5 g/l). No entanto, recomenda-se precaução na ingestão simultânea de cetirizina com álcool. Não deverão tomar este medicamento os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose.

#### **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, glipizide, diazepam e pseudoefedrina não revelaram evidências de interações adversas.

Estudos de cetirizina com 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.

Num estudo de dose múltipla de ritonavir (600 mg, duas vezes por dia) e de cetirizina (10 mg por dia), a extensão da exposição à cetirizina aumentou cerca de 40%, enquanto que a disponibilidade do ritonavir não foi alterada pela administração simultânea da cetirizina.

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 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 Jaba 1 mg/ml Solução oral 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.

A Cetirizina Jaba 1 mg/ml Solução oral está contra-indicada em mulheres lactantes, dado que a cetirizina 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 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 diminuição do rendimento.

#### **4.8. Efeitos indesejáveis**

Ao contrário dos antagonistas dos receptores-H<sub>1</sub> 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, tonturas e cefaleias. Em alguns casos, foi reportada estimulação paradoxal do SNC.

O metilparabeno (para-hidroxibenzoato de metilo) e o propilparabeno (para-hidroxibenzoato de propilo), que fazem parte da composição da solução oral a 1 mg/ml, podem causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas).

Apesar da cetirizina ser um antagonista selectivo dos receptores H<sub>1</sub>-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, cefaleias, 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 reações adversas, na experiência pós-comercialização. Os dados são insuficientes para suportar uma estimativa da sua incidência na população a tratar.

**Sangue e sistema linfático:** trombocitopenia.

**Coração:** taquicardia.

**Afecções oculares:** perturbações da acomodação e visão desfocada.

**Perturbações gastrointestinais:** diarreia.

**Perturbações gerais e alterações no local de administração:** astenia, mal-estar, aumento de peso e edema.

**Sistema imunitário:** choque anafilático e hipersensibilidade.

**Afecções hepatobiliares:** disfunção hepática (transaminases, fosfatase alcalina,  $\gamma$ -GT e bilirrubina elevadas).

**Perturbações do sistema nervoso:** convulsões, disgeusia, parestesia e síncope.

**Perturbações do foro psiquiátrico:** agressividade, agitação, confusão, depressão, alucinação e insónia.

**Perturbações renais e urinárias:** disúria e enurese.

**Afecções dos tecidos cutâneo e sub-cutâneo:** edema angioneurótico, prurido, erupção eritematosa e urticária.

#### **4.9. Sobredosagem**

##### 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 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 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 H<sub>1</sub> não sedativos.

*Código ATC:* R06AE07.

A cetirizina, um metabolito humano da hidroxizina, é um antagonista potente e selectivo dos receptores-H<sub>1</sub> 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-H<sub>1</sub> cerebrais.

Adicionalmente ao seu efeito anti-H<sub>1</sub>, 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 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 calicreína. Também infra-regula 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 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 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 perene.

## **5.2. Propriedades farmacocinéticas**

A cetirizina exhibe cinética linear entre os 5 e os 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 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 a 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**

- sorbitol a 70%
- glicerol
- propilenoglicol
- citrato de sódio
- para-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno (E218))
- para-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno (E216))
- aroma de ananás de Singapura
- essência de laranja doce n.º 1
- glicirrizinato de monoamónio
- água purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3. Prazo de validade**

3 anos para a embalagem fechada.

1 ano para a embalagem aberta quando conservado a temperatura inferior a 25°C.

### **6.4. Precauções especiais de conservação**

Não necessita de precauções especiais de conservação. No entanto, após abertura, a solução oral mantém-se estável durante 1 ano, quando conservada a temperatura inferior a 25°C.

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro âmbar com 200 ml de capacidade e tampa de PP, contendo 150 ml de solução oral.

## **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**

Cetirizina Jaba 1 mg/ml Solução oral – Frasco de 150 ml: 5425996

## **9. Data da primeira autorização/Renovação da Autorização da Introdução no Mercado**

19/05/2005

## **10. Data da revisão do texto**

Setembro de 2008