Anexo A

ZYXEM®
dicloridrato de levocetirizina

UCB Biopharma Ltda

Comprimido Revestido
5,0 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zyxem®
dicloridrato de levocetirizina

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos: embalagens com 7 ou 10 comprimidos revestidos de 5 mg.
Cada comprimido contém 5 mg de dicloridrato de levocetirizina.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
dicloridrato de levocetirizina.....5,0 mg
Excipientes.....q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, lactose monoidratada, estearato de magnésio, Opadry® e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:
Zyxem® está indicado no tratamento dos sintomas associados a enfermidades alérgicas, como rinite alérgica sazonal (incluindo os sintomas oculares), rinite alérgica perene e urticária crônica idiopática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:
A levocetirizina é o enantiômero ativo da cetirizina, uma potente droga com baixa metabolização hepática, amplamente utilizada para tratamento de rinite alérgica e urticária. Em um estudo foi comparada a potência, consistência, início de ação e duração da ação da levocetirizina em relação a outros anti-histamínicos populares. Foram testadas as seguintes drogas: levocetirizina 5 mg, ebastina 10 mg, fexofenadina 180 mg, loratadina 10 mg, mizolastina 10 mg e placebo, em doses únicas sobre 18 voluntários saudáveis em um estudo duplo cego, cruzado e randomizado. Para avaliar a eficácia, foram medidas as áreas de inibição das pápulas/urticária nos tempos 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas. Os resultados mostraram que a levocetirizina, entre os medicamentos comparados, apresentou maior potência e eficácia na inibição da histamina, induzindo a diminuição das áreas afetadas pelas pápulas/urticária.[1]

Em outro estudo randomizado, duplo cego, multicêntrico e controlado por placebo, foram analisados dados referentes a um total de 294 pacientes com rinite alérgica perene (PAR), causada por ácaros. Estes pacientes foram tratados, durante oito semanas, com levocetirizina, uma vez ao dia ou placebo. A média total dos quatro sintomas principais (T4SS) (prurido nasal, prurido ocular,

rinorreia e espirros) foi comparada entre os grupos de tratamento, nos tempos de 1, 4 e 6 semanas. Levocetirizina mostrou uma melhora de 86% nos quatro sintomas principais (T4SS) durante a primeira semana de tratamento e uma melhora de 47% sobre todo o período de tratamento em relação ao placebo. Adicionalmente, a congestão nasal foi inesperadamente melhorada. Todos os valores foram significativos em relação ao placebo (P<0,001). O estudo concluiu que levocetirizina 5 mg/dia é um tratamento eficaz e bem tolerado para rinite alérgica perene (PAR). Além disso, levocetirizina também se mostrou eficaz para o alívio da congestão nasal.[2]

A *Environmental Exposure Unit* (Unidade de Exposição Ambiental), um sistema de teste em laboratório utilizando pólen para testar medicamentos antialérgicos, foi utilizada para comparar o início de ação, duração de ação e a eficácia da levocetirizina e desloratadina, dois antagonistas do receptor H_1. Este estudo tratou-se de um duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos, onde os indivíduos foram qualificados e randomizados para utilizarem, uma vez por dia, levocetirizina 5 mg (n = 141), desloratadina 5 mg (n = 140) ou placebo (n = 92). Os voluntários foram expostos ao pólen de *ragweed* (erva de santiago, tasneira ou ambrosia) por dois dias consecutivos (7 horas e 6 horas). Os sintomas foram autoavaliados a cada 30 minutos. Em ambos os dias, a levocetirizina produziu uma maior melhora na pontuação do complexo dos principais sintomas (eficácia primária variável) do que a desloratatina (p = 0,015) sendo ambos melhores do que o placebo (p <0,001). Levocetirizina obteve mais rápido início de ação (1h vs 3h) e produziu maior alívio dos sintomas em 24 h do que a desloratadina (p = 0,003). A levocetirizina também aliviou a obstrução nasal melhor do que a desloratadina (p = 0,007) no primeiro dia, e melhor do que o placebo (p = 0,014) após a segunda dose no segundo dia, fato este que não foi observado com a desloratadina.[3]

Referências Bibliográficas:

1. Grant J A et al. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: supression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. **Ann Alergy Asthma Immunol. 2002 Feb; 88(2):190-7.**

2. Potter P C et al. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. **Allergy. 2003; 58:893-899**.

3. Day J H et al. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Enviromental Exposure Unit (EEU). **Int J Clin Pract. 2004 Feb; 58(2):109-18.**

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS:

Zyxem® apresenta em sua formulação o dicloridrato de levocetirizina, que é o R-enantiômero do racemato cloridrato de cetirizina, podendo ser utilizado no tratamento dos sintomas associados com as condições alérgicas tais como: rinite alérgica sazonal, incluindo sintomas oculares, rinite alérgica perene e urticária crônica.

Propriedades Farmacodinâmicas:
A levocetirizina é um antagonista dos receptores da histamina H_1, ativo quando administrado por via oral, potente, seletivo e de longa duração. A levocetirizina é similar à cetirizina, livre de efeitos anticolinérgicos e baixo potencial de efeito sedativo.

Através de estudos realizados com cetoconazol, eritromicina, azitromicina, cimetidina e pseudoefedrina, demonstrou-se que estes fármacos não interagem com a cetirizina e vice-versa.
Uma diminuição de 20% no clearance da cetirizina foi verificada quando administrada com a teofilina. Porém, esta alteração não foi considerada de relevância clínica. A disposição da levocetirizina é similar quando administrada como o enantiômero único ou como o racemato. A levocetirizina acompanha a mesma farmacodinâmica e atividade anti-H_1 da cetirizina; a levocetirizina é fracamente metabolizada e não possui nenhum efeito nas atividades do citocromo CYP do fígado. Deste modo, nenhum estudo de interação específica droga-droga foi conduzido com a levocetirizina.

Propriedade Farmacocinética:
A levocetirizina é excretada tanto por filtração glomerular como secreção tubular. O potencial de drogas como a probenicida, em afetar a excreção renal, não foi estudado. Entretanto, o impacto máximo esperado deve ser de 50% da redução no clearance renal.

Absorção: A levocetirizina é rápida e extensivamente absorvida após administração oral. Após uma dose oral de 5 mg radiomarcada, 85,4% e 12,9% da dose são recuperadas na urina e nas fezes, respectivamente.

O balanço da excreção foi verificado como estando perto de 100%, um valor mais alto se comparado com aquele medido para a cetirizina previamente (79,7% da dose). O T_{max} é alcançado aproximadamente uma hora após a administração. O C_{max} da levocetirizina foi equivalente quando administrado a uma dose equivalente como enantiômero simples ou como racemato. A rápida e extensiva absorção da levocetirizina é consistente durante os estudos conduzidos tanto com a levocetirizina quanto com a cetirizina.

A influência de uma farta refeição na farmacocinética da levocetirizina foi avaliada e foi verificado que o alimento prolonga a absorção por 1,25 h, reduzindo o C_{max} em 35%, enquanto a AUC não foi afetada. Estes efeitos não foram considerados como clinicamente importantes e a levocetirizina pode ser administrada com ou sem alimentos.

A ligação às proteínas com a levocetirizina radiomarcada, medida por ultrafiltração *in vivo*, foi de 96,1% em 1 hora, estando muito próximo da verificação *in vitro* das ligações às proteínas plasmáticas nas concentrações de 0,2 a 1 µg/mL no mesmo estudo (94,8 a 95,0%).

Eliminação/Excreção: A levocetirizina é eliminada por excreção renal em uma grande extensão.

O metabolismo é uma menor rota de eliminação. Os metabólitos são primariamente excretados na urina. O total recuperado excretado nas fezes e urina após uma dose de 168 horas foi de 98,3% da dose.

A meia-vida em voluntários adultos sadios é de aproximadamente 8 horas (aproximadamente 40% maior que o do enantiômero S).

Tem sido demonstrado que a cetirizina é excretada no leite materno. É esperado que a levocetirizina também seja excretada no leite materno.

Deste modo, a administração da levocetirizina a mulheres que estiverem amamentando é contraindicada.

Populações Especiais:
Pacientes com insuficiência renal – dois estudos foram conduzidos em indivíduos com comprometimento renal. O primeiro foi um estudo de dose única com indivíduos com diferentes graus de insuficiência renal e o segundo, um estudo de dose única em indivíduos sendo submetidos à hemodiálise.

Como esperado, o clearance corporal total e o clearance renal da levocetirizina estiveram reduzidos em indivíduos com comprometimento da função renal em 40%, naqueles com um CLcr médio de 62 mL/min/1,73 m^2 e em 70% naqueles com um CLcr de 26 mL/min/1,73 m^2.

O clearance da levocetirizina está correlacionado com o CLcr.

Em indivíduos anúricos (estágio final da doença renal), o clearance corporal total de levocetirizina está diminuído em aproximadamente 80% quando comparado a indivíduos normais (CLcr > 90 mL/min/1,73 m^2) e a meia-vida foi de 41 horas.

A ligação da levocetirizina às proteínas plasmáticas não foi alterada em indivíduos com função renal comprometida. Entretanto, em indivíduos anúricos a ligação às proteínas plasmáticas no T_{max} foi de 86,6% quando comparado a 90% em indivíduos normais.

Pacientes com função renal comprometida necessitam de doses diárias de levocetirizina reduzidas e/ou intervalos de dose maiores quando comparados com os pacientes com função renal normal.

Nenhuma dose suplementar em pacientes se submetendo a hemodiálise deve ser administrada.

Pacientes com insuficiência hepática – a levocetirizina é metabolizada no fígado em pequena extensão (<20%). Sua faixa terapêutica é ampla e aproximadamente 86% da dose é excretada não modificada. Deste modo, é improvável que reduções modestas no clearance levarão a uma toxicidade direta ou por aumento de sua interação com outras drogas. Entretanto, em pacientes com

comprometimento hepático e concomitante redução na função renal, ajustes da dose são recomendados.

Estudos clínicos publicados mostraram que a levocetirizina foi eficaz no tratamento dos sintomas da rinite alérgica, aliviando todos os sintomas relatados (espirro, coriza, prurido, congestão nasal, assim como, lacrimejamento, prurido e vermelhidão dos olhos). A incidência de eventos adversos informados foi comparável entre o tratamento com levocetirizina e grupo placebo.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Zyxem® está contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade a levocetirizina ou a cetirizina, a qualquer outro componente da formulação, à hidroxizina ou a qualquer derivado piperazínico.

Zyxem® está contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave com clearance de creatinina inferior a 10 mL/min e pacientes que estão sendo submetidos à diálise.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Não se recomenda a utilização de **Zyxem® comprimidos** em crianças menores de seis (6) anos, já que os comprimidos disponíveis não permitem o ajuste da dose.

Recomenda-se precaução da ingestão concomitante com álcool.

Devido à presença de lactose, os pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose-galactose, não devem fazer uso de **Zyxem® comprimidos**.

Devem ser tomadas precauções em pacientes com fatores de predisposição de retenção urinária (por exemplo, lesão da medula espinhal, hiperplasia prostática) uma vez que a levocetirizina pode aumentar o risco de retenção urinária.

Recomenda-se a tomada de precauções do uso de **Zyxem® comprimidos** em pacientes com epilepsia e em risco de convulsão uma vez que a levocetirizina pode causar agravamento da convulsão.

Efeitos sobre a Capacidade de Conduzir e Utilizar Máquinas:

Estudos clínicos comparativos não demonstraram evidências que a levocetirizina produza alterações da atenção, na capacidade de reação e na habilidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas potencialmente perigosas e que exijam atenção. Entretanto, alguns pacientes podem sentir sonolência, fadiga e astenia após o uso de levocetirizina. Por isso, recomenda-se que os pacientes que venham a conduzir máquinas, realizar atividades potencialmente perigosas, ou utilizar máquinas, não devam superar as doses recomendadas, e devam levar em conta sua resposta ao fármaco. Em pacientes sensíveis, o uso concomitante com álcool ou outros depressores do SNC pode produzir uma redução adicional do estado de alerta e do rendimento. Em pacientes sensíveis, o uso concomitante com álcool ou outros depressores do SNC pode produzir uma redução adicional do estado de alerta e do rendimento.

Uso geriátrico:
Zyxem® pode ser utilizado por pacientes idosos, com idade acima de 65 anos, desde que se observem as precauções comuns ao mesmo. Em pacientes idosos com insuficiência renal a dose deve ser ajustada de acordo com a necessidade do paciente.

Uso na gravidez e lactação:
Os dados disponíveis sobre um número de grávidas avaliadas indicam que a cetirizina não possui efeitos adversos sobre a gravidez ou sobre a saúde do feto ou recém-nascido. Até o momento, não se dispõe de dados epidemiológicos relevantes.

Dados limitados estão disponíveis (dados coletados prospectivamente em menos de 300 casos resultados de gravidez) e estes não revelaram clara relação causal do uso da levocetirizina com malformações nem toxicidade fetal / neonatal. Estudos realizados em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento no pós-natal. Devem-se tomar as precauções necessárias ao se prescrever o produto a mulheres grávidas.

Não se recomenda o uso da levocetirizina durante o período de amamentação, pois a levocetirizina pode ser excretada pelo leite materno, a menos que o benefício para a mãe seja maior que qualquer risco teórico para a criança. As reações adversas associadas à levocetirizina podem ser observadas em lactentes.

Fertilidade
Não existem dados clínicos disponíveis sobre a fertilidade, nem há dados em animais a respeito do efeito da levocetirizina sobre a fertilidade.

Categoria B - Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:
Não foram realizados estudos de interação com a levocetirizina (incluindo estudos com indutores da CYP 3A4); estudos realizados com o composto racêmico cetirizina demonstraram que não havia interações clinicamente relevantes com antipirina, pseudoefedrina, cimetidina, cetoconazol, eritromicina, azitromicina, glipizida e diazepam. Em um estudo de doses múltiplas com teofilina (400 mg, uma vez ao dia), observou-se uma ligeira diminuição (16%) na eliminação da cetirizina; a concentração da teofilina não se alterou com a administração concomitante com a cetirizina. Um estudo de doses múltiplas com ritonavir (600 mg, duas vezes ao dia) e cetirizina (10 mg/dia), a

exposição da cetirizina foi aumentada em 40% enquanto a disposição de ritonavir foi ligeiramente alterada (-11%) pela administração concomitante de cetirizina.

A disposição da levocetirizina é similar quando administrada como enantiômero ou como o racemato; a levocetirizina sustenta a farmacodinâmica e atividade anti-H_1 da cetirizina; a levocetirizina é pobremente metabolizada não possuindo efeito nas atividades das CYPs do fígado. Deste modo, é pouco provável que a levocetirizina afete o metabolismo de outras drogas e vice-versa. Os dados de interações farmacocinéticas disponíveis para a cetirizina são deste modo, também válidos para a levocetirizina. Assim, nenhum estudo de interação específica com a levocetirizina foi conduzido.

A administração simultânea de cetirizina ou levocetirizina e álcool ou outros depressores do SNC, pode produzir uma redução adicional do estado de alerta e do rendimento, apesar de já ter sido demonstrado que a forma racêmica da cetirizina não potencializa o efeito do álcool (0,5 g/L níveis sanguíneos).

Em estudos realizados com a levocetirizina verificou-se que a absorção de levocetirizina não se reduz com a ingestão de comida, apesar da velocidade de absorção diminuir; contudo, esses efeitos não são considerados clinicamente importantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Zyxem® comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Zyxem® comprimidos revestidos é um comprimido branco, de formato ovalado e inodoro.

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 Usar:

Zyxem® deve ser administrado por via oral, e pode ser ingerido antes ou após as refeições.

O comprimido deve ser engolido de uma só vez, com a ajuda de líquidos. Não pode ser partido ou mastigado.

Posologia:
Uso em Adultos e Adolescentes a partir de 12 anos: A dose diária recomendada é de 5 mg (1 comprimido), por via oral, a cada 24 horas (1 vez ao dia).

Crianças de 6 a 12 anos: A dose diária recomendada é de 5 mg (1 comprimido), por via oral, a cada 24 horas (1 vez ao dia).

O limite máximo diário de administração recomendado é 5 mg.

Uso em Idosos: Recomenda-se ajustar a dose em idosos com insuficiência renal de leve a moderada (ver "Uso em pacientes com insuficiência renal"). Dados não sugerem necessidade de ajuste de dose em indivíduos idosos, desde que a função renal seja normal.

Uso em Pacientes Adultos com Insuficiência Renal:
Os intervalos de dose devem ser individualizados de acordo com a função renal. Consulte a seguinte tabela e ajuste a dose de acordo com o procedimento. Para utilizar esta dosificação, é preciso dispor de uma estimativa do clearance da creatinina (CLcr) do paciente, em mL/min. O valor de CLcr (em mL/min) pode ser estimado a partir da determinação de creatinina no soro (mg/dL) mediante a seguinte fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)} \ (\times 0{,}85 \text{ para mulheres})}{72 \times \text{creatinina no soro (mg/dl)}}$$

Ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal:

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min)	Dose e frequência
Normal	≥ 80	5 mg, uma vez ao dia
Leve	50-79	5 mg, uma vez ao dia
Moderada	30-49	5 mg, uma vez a cada dois dias
Grave	< 30	5 mg, uma vez a cada 3 dias
Enfermidade renal terminal – pacientes que necessitam de diálise	< 10	Contraindicado

Em pacientes pediátricos com insuficiência renal, a dose deve ser ajustada individualmente, levando em consideração o clearance renal e o peso corpóreo do paciente.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: Não é preciso ajustar a dose em pacientes que tenham somente insuficiência hepática. Recomenda-se ajustar a dose em pacientes que tenham insuficiência hepática e renal (ver acima, "Uso em pacientes com insuficiência renal").

Duração do Tratamento:

A duração do tratamento depende do tipo, duração e curso dos sintomas. Para a rinite alérgica sazonal aguda ou febre do feno, de 3 a 6 semanas, e no caso de exposições ao pólen durante certos períodos de tempo, uma semana pode ser suficiente. Atualmente, dispõe-se de experiência clínica com comprimidos revestidos de 5 mg de levocetirizina durante um período de tratamento de 6 meses.

Para urticária crônica e rinite alérgica crônica existe experiência clínica de até um ano com o composto, e até 18 meses em pacientes com prurido associado com dermatite atópica.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

Estudos clínicos

- Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:

Em estudos clínicos terapêuticos em mulheres e homens com idades entre 12 a 71 anos, 15,1% dos pacientes no grupo de levocetirizina 5 mg tiveram pelo menos uma reação adversa ao medicamento comparado a 11,3% no grupo placebo. 91,6% destas reações adversas medicamentosas foram leves a moderadas. Nos estudos clínicos, a taxa de desistência devido a eventos adversos foi de 1,0% (9/935) com levocetirizina 5 mg e 1,8% (14/771) com placebo.

Nos estudos clínicos terapêuticos realizados com levocetirizina 5 mg ao dia e que incluíram 935 pacientes, as seguintes reações adversas foram reportadas na taxa de 1% ou mais (comum: ≥1/100, < 1/10) com uso de placebo ou levocetirizina 5 mg:

Reação adversa	**Placebo (n = 771)**	**Levocetirizina 5 mg/dia (n = 935)**
Dor de cabeça	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonolência	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Boca seca	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Fadiga	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Além disso, reações adversas incomuns (incomum ≥ 1/1000, <1/100), como astenia ou dor abdominal, foram observadas.

A incidência de reações adversas sedativas tais como sonolência, fadiga e astenia foram mais comuns (8,1%) com o uso de levocetirizina 5 mg do que com o uso de placebo (3,1%).

- Pacientes pediátricos

Em crianças com idade entre 6-12 anos, foram realizados estudos duplo-cego, controlados com placebo, onde 243 crianças foram expostas a 5 mg de levocetirizina diariamente por períodos variáveis de menos de 1 semana a 13 semanas. A seguir, a incidência das reações adversas a medicamentos foi relatada a taxas de 1% ou mais com levocetirizina ou placebo.

Termo Preferencial	Placebo (n=240)	Levocetirizina 5 mg/dia (n=243)
Dor de cabeça	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Sonolência	1 (0,4%)	7 (2,9%)

- Experiência pós-comercialização

Em adição às reações adversas reportadas durante os estudos clínicos e listadas acima, as seguintes reações adversas foram reportadas durante a pós-comercialização. Os dados são insuficientes para se ter uma estimativa de suas incidências na população a ser tratada.
Alterações cardíacas: palpitações, taquicardia;
Alterações oculares: distúrbios visuais, visão embaçada, crise oculogírica;
Alterações hepatobiliares: hepatite;
Alterações do sistema imune: hipersensibilidade incluindo anafilaxia;
Alterações mediastinal, toráxica e respiratória: dispneia;
Alterações gastrointestinais: náuseas, vômitos;
Alterações de pele e tecido subcutâneo: edema angioneurótico, prurido, rash cutâneo e urticária, erupções cutâneas (fixed drug eruption);
Alterações psiquiátricas: agressão, agitação, alucinação, depressão, insônia, ideias suicidas, pesadelos;
Alterações do sistema nervoso: convulsão, parestesia, tontura, síncope, tremor, disgeusia;
Alterações ósseas, musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia, artralgia;
Alterações no metabolismo e na nutrição: aumento do apetite;
Alterações do ouvido e labirinto: vertigem;
Alterações renais e urinárias: disúria, retenção urinária;
Alterações gerais e condições do local de administração: edema;
Em investigação: aumento de peso, teste da função hepática anormal.

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): dor de cabeça, sonolência, boca seca, fadiga.

Reação incomum (≥ 1/1.000 e <1/100): astenia ou dor abdominal.

Descrição de reações adversas selecionadas:
Após descontinuação do tratamento com levocetirizina, foi relatado o aparecimento de prurido num número muito pequeno de pacientes.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE:

Sintomas: os sintomas de superdose podem incluir sonolência em adultos. Em crianças, agitação e inquietação podem ocorrer inicialmente, seguidas de sonolência.
Tratamento da superdose: não existe nenhum antídoto específico conhecido contra a levocetirizina. Se uma superdose ocorrer, recomenda-se seguir um tratamento sintomático e de apoio. Poderá ser realizada lavagem gástrica logo após a ingestão do fármaco. A levocetirizina não é eliminada de forma efetiva por hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Reg. M.S.: 1.2361.0088
Farm. Resp.: Silvio Luiz Tiezzi Cardoso
CRF-SP n° 44.773

Fabricado por: UCB Farchim SA - Bulle - Suíça
Embalado por: Aesica Pharmaceuticals S.r.l. - Pianezza - Itália

Importado e registrado por: **UCB Biopharma Ltda.**
Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 1327 - 5º Andar - Vila Nova Conceição
CEP: 04543-011 - São Paulo - SP
CNPJ n° 64.711.500/0001-14
SAC: 0800 016 6613

0302040036 R4 Agosto/2020

Anexo A

ZYXEM®
dicloridrato de levocetirizina

UCB Biopharma Ltda

Solução Oral (Gotas)
5,0 mg/mL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zyxem®
dicloridrato de levocetirizina

APRESENTAÇÕES
Gotas (solução oral): frasco de vidro âmbar, com conta-gotas, contendo 20 mL.
Cada 1 mL (20 gotas) contém 5,0 mg de dicloridrato de levocetirizina.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL (20 gotas) da solução oral (gotas) contém:
dicloridrato de levocetirizina.....5,0 mg
Excipientes.....q.s.p.....1 mL
Excipientes: acetato de sódio, ácido acético, propilenoglicol, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica e água purificada.

Cada 1 mL equivale a 20 gotas.
Cada gota contém 0,25 mg de dicloridrato de levocetirizina.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:
Zyxem® está indicado no tratamento dos sintomas associados a enfermidades alérgicas, como rinite alérgica sazonal (incluindo os sintomas oculares), rinite alérgica perene e urticária crônica idiopática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:
Em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, realizado em 510 crianças com idade entre 12 e 24 meses, foram avaliados os efeitos do tratamento a longo prazo com a levocetirizina (anti-histamínico H_1) na urticária em crianças de 12 a 24 meses. Foram administrados, em cada um dos grupos, levocetirizina, 0,125 mg/kg, ou placebo duas vezes/dia por 18 meses. Em um cartão, foi registrada, diariamente, a quantidade de dias em que a criança apresentava urticária. Durante os 18 meses de tratamento, 27,5% das crianças tomando levocetirizina e 41,6% das crianças tomando placebo apresentaram urticária ($p<0,001$). O número médio de episódios de urticária foi de 0,71 no grupo de crianças que recebeu levocetirizina e 1,71 no grupo placebo, resultado esse significativo ($p< 0,001$). Em conclusão, o estudo relatou que o tratamento a longo prazo utilizando levocetirizina é eficaz no tratamento e prevenção da urticária em crianças jovens.[1]

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, foram analisados dados referentes a um total de 294 pacientes com rinite alérgica perene (PAR), causada por ácaros. Estes pacientes foram tratados, durante oito semanas, com levocetirizina, uma vez ao dia ou placebo. A média total dos quatro sintomas principais (T4SS) (prurido nasal, prurido ocular, rinorreia e espirros) foi comparada entre os grupos de tratamento, nos tempos de 1, 4 e 6 semanas. Levocetirizina mostrou uma melhora de 86% nos quatro sintomas principais (T4SS) durante a primeira semana de tratamento e uma melhora de 47% sobre todo o período de tratamento em relação ao placebo. Adicionalmente, a congestão nasal foi inesperadamente melhorada. Todos os valores foram significativos em relação ao placebo ($p<0,001$). O estudo concluiu que levocetirizina 5 mg/dia é um tratamento eficaz e bem tolerado para rinite alérgica perene (PAR). Além disso, levocetirizina também se mostrou eficaz para o alívio da congestão nasal.[2]

O objetivo deste terceiro estudo foi realizar um estudo a longo prazo sobre a segurança da levocetirizina em crianças atópicas. No Estudo de Prevenção Precoce da Asma em Crianças Atópicas, randomizado e duplo-cego, 510 crianças atópicas, com 12 a 24 meses de idade no início do estudo, receberam levocetirizina 0,125 mg/kg ou placebo, duas vezes ao dia, durante 18 meses. A segurança foi avaliada através do relato de eventos adversos, números de crianças nas quais o tratamento foi interrompido devido a eventos adversos, medidas da estatura e da massa corporal, avaliação de marcos do desenvolvimento e exames hematológicos e bioquímicos. A população avaliada quanto à segurança consistiu de 255 crianças tratadas com levocetirizina e 255 crianças que receberam placebo. Os grupos de tratamento foram similares demograficamente e, em relação ao número de crianças com um ou mais eventos adversos (96,9% para a levocetirizina e 95,7% para o placebo), eventos adversos graves (12,2% para a levocetirizina e 14,5% para o placebo), eventos adversos atribuídos à medicação (5,1% para a levocetirizina e 6,3% para o placebo) e eventos adversos que levaram à interrupção permanente do uso da medicação do estudo (2,0% para a levocetirizina e 1,2% para o placebo). Os eventos adversos mais frequentes são relacionados a infecções do trato respiratório superior, sintomas transitórios de gastroenterite ou exacerbações das doenças alérgicas. Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento quanto à estatura, massa corporal, marcos do desenvolvimento e exames hematológicos e bioquímicos. A segurança a longo prazo da levocetirizina foi confirmada em crianças atópicas.[3]

Referências Bibliográficas:

1 - Simons, R et al. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. **Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 99:261-266.**

2 - Potter PC et al. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. **Allergy. 2003; 58:893-899**.

3 - F. Estelle R. Simons, em nome do Grupo do Estudo de Prevenção Precoce da Asma em Crianças Atópicas (estudo EPAAC). Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. **Pediatr Allergy Immunol. 2007: 18: 535–542.**

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS:

Zyxem® apresenta em sua formulação o dicloridrato de levocetirizina, que é o R-enantiômero do racemato cloridrato de cetirizina, podendo ser utilizado no tratamento dos sintomas associados com as condições alérgicas tais como: rinite alérgica sazonal, incluindo sintomas oculares, rinite alérgica perene e urticária crônica.

Propriedades Farmacodinâmicas:
A levocetirizina é um antagonista dos receptores da histamina H1, ativo quando administrado por via oral, potente, seletivo e de longa duração. A levocetirizina é similar à cetirizina, livre de efeitos anticolinérgicos e baixo potencial de efeito sedativo.

Através de estudos realizados com cetoconazol, eritromicina, azitromicina, cimetidina e pseudoefedrina, demonstrou-se que estes fármacos não interagem com a cetirizina e vice-versa. Uma diminuição de 20% no clearance da cetirizina foi verificada quando administrada com a teofilina. Porém, esta alteração não foi considerada de relevância clínica. A disposição da levocetirizina é similar quando administrada como o enantiômero único ou como o racemato. A levocetirizina acompanha a mesma farmacodinâmica e atividade anti-H1 da cetirizina; a levocetirizina é fracamente metabolizada e não possui nenhum efeito nas atividades do citocromo CYP do fígado. Deste modo, nenhum estudo de interação específica droga-droga foi conduzido com a levocetirizina.

Propriedade Farmacocinética:
A levocetirizina é excretada tanto por filtração glomerular como secreção tubular. O potencial de drogas como a probenicida, em afetar a excreção renal, não foi estudado. Entretanto, o impacto máximo esperado deve ser de 50% da redução no clearance renal.

Absorção: A levocetirizina é rápida e extensivamente absorvida após administração oral. Após uma dose oral de 5 mg radiomarcada, 85,4% e 12,9% da dose são recuperadas na urina e nas fezes, respectivamente.

O balanço da excreção foi verificado como estando perto de 100%, um valor mais alto se comparado com aquele medido para a cetirizina previamente (79,7% da dose). O Tmax é alcançado aproximadamente uma hora após a administração. O Cmax da levocetirizina foi equivalente quando administrado a uma dose equivalente como enantiômero simples ou como racemato. A rápida e extensiva absorção da levocetirizina é consistente durante os estudos conduzidos tanto com a levocetirizina quanto com a cetirizina.

A influência de uma farta refeição na farmacocinética da levocetirizina foi avaliada e foi verificado que o alimento prolonga a absorção por 1,25 h, reduzindo o Cmax em 35%, enquanto a AUC não foi afetada. Estes efeitos não foram considerados como clinicamente importantes e a levocetirizina pode ser administrada com ou sem alimentos.

A ligação às proteínas com a levocetirizina radiomarcada, medida por ultrafiltração *in vivo*, foi de 96,1% em 1 hora, estando muito próximo da verificação *in vitro* das ligações às proteínas plasmáticas nas concentrações de 0,2 a 1 µg/ml no mesmo estudo (94,8 a 95,0%).

Eliminação/Excreção: A levocetirizina é eliminada por excreção renal em uma grande extensão.
O metabolismo é uma menor rota de eliminação. Os metabólitos são primariamente excretados na urina. O total recuperado excretado nas fezes e urina após uma dose de 168 horas foi de 98,3% da dose.

A meia-vida em voluntários adultos sadios é de aproximadamente 8 horas (aproximadamente 40% maior que o do enantiômero S).

Tem sido demonstrado que a cetirizina é excretada no leite materno. É esperado que a levocetirizina também seja excretada no leite materno.

Deste modo, a administração da levocetirizina a mulheres que estiverem amamentando é contraindicada.

Populações Especiais:
Pacientes com insuficiência renal – dois estudos foram conduzidos em indivíduos com comprometimento renal. O primeiro foi um estudo de dose única com indivíduos com diferentes graus de insuficiência renal e o segundo, um estudo de dose única em indivíduos sendo submetidos à hemodiálise.

Como esperado, o clearance corporal total e o clearance renal da levocetirizina estiveram reduzidos em indivíduos com comprometimento da função renal em 40%, naqueles com um CLcr médio de 62 mL/min/1,73 m^2 e em 70% naqueles com um CLcr de 26 mL/min/1,73 m^2.

O clearance da levocetirizina está correlacionado com o CLcr.

Em indivíduos anúricos (estágio final da doença renal), o clearance corporal total de levocetirizina está diminuído em aproximadamente 80% quando comparado a indivíduos normais (CLcr > 90 mL/min/1,73 m^2) e a meia-vida foi de 41 horas.

A ligação da levocetirizina às proteínas plasmáticas não foi alterada em indivíduos com função renal comprometida. Entretanto, em indivíduos anúricos a ligação às proteínas plasmáticas no T_{max} foi de 86,6% quando comparado a 90% em indivíduos normais.

Pacientes com função renal comprometida necessitam de doses diárias de levocetirizina reduzidas e/ou intervalos de dose maiores quando comparados com os pacientes com função renal normal.

Nenhuma dose suplementar em pacientes se submetendo a hemodiálise deve ser administrada.

Pacientes com insuficiência hepática – a levocetirizina é metabolizada no fígado em pequena extensão (<20%). Sua faixa terapêutica é ampla e aproximadamente 86% da dose é excretada não modificada. Deste modo, é improvável que reduções modestas no clearance levarão a uma toxicidade direta ou por aumento de sua interação com outras drogas. Entretanto, em pacientes com comprometimento hepático e concomitante redução na função renal, ajustes da dose são recomendados.

Estudos clínicos publicados mostraram que a levocetirizina foi eficaz no tratamento dos sintomas da rinite alérgica, aliviando todos os sintomas relatados (espirro, coriza, prurido, congestão nasal, assim como, lacrimejamento, prurido e vermelhidão dos olhos). A incidência de eventos adversos informados foi comparável entre o tratamento com levocetirizina e grupo placebo.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Zyxem® está contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade a levocetirizina ou a cetirizina, a qualquer outro componente da formulação, à hidroxizina ou a qualquer derivado piperazínico.

Zyxem® está contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave com clearance de creatinina inferior a 10 mL/min e pacientes que estão sendo submetidos à diálise.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

A presença de alguns excipientes na formulação de **Zyxem® Gotas (solução oral)** pode causar reações alérgicas (possivelmente tardias), dor de cabeça, desconforto estomacal e diarreia.

Entretanto, não é possível atribuir este efeito a um excipiente específico, uma vez que os dados são originados de estudos de farmacovigilância.

Recomenda-se precaução da ingestão concomitante com álcool (ver Interações).

Devido aos dados limitados, a administração de levocetirizina em crianças com menos que 2 anos não é recomendada.

Devem ser tomadas precauções em pacientes com fatores de predisposição de retenção urinária (por exemplo, lesão da medula espinhal, hiperplasia prostática) uma vez que a levocetirizina pode aumentar o risco de retenção urinária.

Recomenda-se a tomada de precauções do uso de **Zyxem® Gotas (solução oral)** em pacientes com epilepsia e em risco de convulsão uma vez que a levocetirizina pode causar agravamento da convulsão.

Metilparabeno e propilparabeno, componentes da formulação de **Zyxem® Gotas (solução oral)** podem causar reações alérgicas possivelmente tardias.

Efeitos sobre a Capacidade de Conduzir e Utilizar Máquinas:
Estudos clínicos comparativos não demonstraram evidências que a levocetirizina produza alterações da atenção, na capacidade de reação e na habilidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas potencialmente perigosas e que exijam atenção. Entretanto, alguns pacientes podem sentir sonolência, fadiga e astenia após o uso de levocetirizina. Por isso, recomenda-se que os pacientes que venham a conduzir máquinas, realizar atividades potencialmente perigosas, ou utilizar máquinas, não devam superar as doses recomendadas, e devam levar em conta sua resposta ao fármaco. Em pacientes sensíveis, o uso concomitante com álcool ou outros depressores do SNC pode produzir uma redução adicional do estado de alerta e do rendimento. Em pacientes sensíveis, o uso concomitante com álcool ou outros depressores do SNC pode produzir uma redução adicional do estado de alerta e do rendimento.

Uso geriátrico:
Zyxem® pode ser utilizado por pacientes idosos, com idade acima de 65 anos, desde que se observem as precauções comuns ao mesmo. Em pacientes idosos com insuficiência renal a dose deve ser ajustada de acordo com a necessidade do paciente.

Uso na gravidez e lactação:
Os dados disponíveis sobre um número de grávidas avaliadas indicam que a cetirizina não possui efeitos adversos sobre a gravidez ou sobre a saúde do feto ou recém-nascido. Até o momento, não se dispõe de dados epidemiológicos relevantes.

Dados limitados estão disponíveis (dados coletados prospectivamente em menos de 300 casos resultados de gravidez) e estes não revelaram clara relação causal do uso da levocetirizina com malformações nem toxicidade fetal / neonatal. Estudos realizados em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento no pós-natal. Devem-se tomar as precauções necessárias ao se prescrever o produto a mulheres grávidas.

Não se recomenda o uso da levocetirizina durante o período de amamentação, pois a levocetirizina pode ser excretada pelo leite materno, a menos que o benefício para a mãe seja maior que qualquer risco teórico para a criança. As reações adversas associadas à levocetirizina podem ser observadas em lactentes.

Fertilidade
Não existem dados clínicos disponíveis sobre a fertilidade, nem há dados em animais a respeito do efeito da levocetirizina sobre a fertilidade.

Categoria B - Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não foram realizados estudos de interação com a levocetirizina (incluindo estudos com indutores da CYP 3A4); estudos realizados com o composto racêmico cetirizina demonstraram que não havia interações clinicamente relevantes com antipirina, pseudoefedrina, cimetidina, cetoconazol, eritromicina, azitromicina, glipizida e diazepam. Em um estudo de doses múltiplas com teofilina (400 mg, uma vez ao dia), observou-se uma ligeira diminuição (16%) na eliminação da cetirizina; a concentração da teofilina não se alterou com a administração concomitante com a cetirizina. Um estudo de doses múltiplas com ritonavir (600 mg, duas vezes ao dia) e cetirizina (10 mg/dia), a exposição da cetirizina foi aumentada em 40% enquanto a disposição de ritonavir foi ligeiramente alterada (-11%) pela administração concomitante de cetirizina.

A disposição da levocetirizina é similar quando administrada como enantiômero ou como o racemato; a levocetirizina sustenta a farmacodinâmica e atividade anti-H1 da cetirizina; a levocetirizina é pobremente metabolizada não possuindo efeito nas atividades das CYPs do fígado. Deste modo, é pouco provável que a levocetirizina afete o metabolismo de outras drogas e vice-versa. Os dados de interações farmacocinéticas disponíveis para a cetirizina são deste modo, também válidos para a levocetirizina. Deste modo, nenhum estudo de interação específica com a levocetirizina foi conduzido.

A administração simultânea de cetirizina ou levocetirizina e álcool ou outros depressores do SNC, pode produzir uma redução adicional do estado de alerta e do rendimento, apesar de já ter sido demonstrado que a forma racêmica da cetirizina não potencializa o efeito do álcool (0,5 g/L níveis sanguíneos).

Em estudos realizados com a levocetirizina verificou-se que a absorção de levocetirizina não se reduz com a ingestão de comida, apesar a velocidade de absorção diminui; contudo, esses efeitos não são considerados clinicamente importantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Zyxem® Gotas deve ser mantido em temperatura ambiente (temperatura entre 15º e 30ºC) e protegido da luz. Após aberto, o prazo de validade é de 3 meses.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Após aberto, válido por 3 meses.

Zyxem® Gotas é um líquido transparente e inodoro (sem cheiro), armazenado em um frasco de vidro âmbar.

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 Usar:

As gotas devem ser adicionadas em uma colher ou em um copo se o paciente considerar necessário diluir em água. Neste caso, deve-se considerar, especialmente para a administração em crianças, que a quantidade de água deve ser suficiente para que o paciente consiga tomar todo o conteúdo. A solução diluída deve ser tomada imediatamente. Ao contar as gotas, o frasco deve estar na posição vertical, sem nenhuma inclinação. Caso as gotas não estejam saindo, vire o frasco para cima por um instante, e a seguir vire o frasco para baixo, na posição vertical, sem inclinar, e continue contando as gotas.

Zyxem® deve ser administrado por via oral, e pode ser ingerido antes ou após as refeições.

Gotas (solução oral):

1. Retire a tampa do frasco (figura 1);

2. As gotas devem ser adicionadas em uma colher ou em um copo, se o paciente considerar necessário diluir em água. Se a diluição em água for usada, deve-se considerar, especialmente para a administração em crianças, que a quantidade de água deve ser suficiente para que o paciente consiga tomar todo o conteúdo. A solução diluída deve ser tomada imediatamente.

3. Ao contar as gotas, o frasco deve estar na posição vertical, sem nenhuma inclinação (figura 2).

4. Caso as gotas não estejam saindo, vire o frasco para cima por um instante, e a seguir vire o frasco para baixo, na posição vertical, sem inclinar, e continue contando as gotas.

Posologia:

Uso em Adultos e Adolescentes a partir de 12 anos: A dose diária recomendada é de 5 mg (20 gotas), por via oral, a cada 24 horas (1 vez ao dia).

Crianças de 6 a 12 anos: A dose diária recomendada é de 5 mg (20 gotas), por via oral, a cada 24 horas (1 vez ao dia).

Crianças de 2 a 6 anos: A dose diária recomendada é de 2,5 mg, por via oral. Esta dose deve ser dividida em duas tomadas de 1,25 mg, ou seja, 5 gotas, a cada 12 horas (duas vezes ao dia).

O limite máximo diário de administração recomendado é 5 mg em adultos e criança de 6 a 12 anos e 2,5 mg em crianças de 2 a 6 anos.

Uso em Idosos: Recomenda-se ajustar a dose em idosos com insuficiência renal de leve a moderada (ver "Uso em pacientes com insuficiência renal"). Dados não sugerem necessidade de ajuste de dose em indivíduos idosos, desde que a função renal seja normal.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:
Os intervalos de dose devem ser individualizados de acordo com a função renal. Consulte a seguinte tabela e ajuste a dose de acordo com o procedimento. Para utilizar esta dosificação, é preciso dispor de uma estimativa do clearance da creatinina (CLcr) do paciente, em mL/min. O valor de CLcr (em mL/min) pode ser estimado a partir da determinação de creatinina no soro (mg/dL) mediante a seguinte fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina no soro (mg/dl)}} \; (\times 0{,}85 \text{ para mulheres})$$

Ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal:

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min)	Dose e frequência
Normal	≥ 80	5 mg, uma vez ao dia
Leve	50-79	5 mg, uma vez ao dia
Moderada	30-49	5 mg, uma vez a cada dois dias
Grave	< 30	5 mg, uma vez a cada 3 dias
Enfermidade renal terminal – pacientes que necessitam de diálise	< 10	Contraindicado

Em pacientes pediátricos com insuficiência renal, a dose deve ser ajustada individualmente, levando em consideração o clearance renal e o peso corpóreo do paciente.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: Não é preciso ajustar a dose em pacientes que tenham somente insuficiência hepática. Recomenda-se ajustar a dose em pacientes que tenham insuficiência hepática e renal (ver acima, "Uso em pacientes com insuficiência renal").

Duração do Tratamento:
A duração do tratamento depende do tipo, duração e curso dos sintomas. Para a rinite alérgica sazonal aguda ou febre do feno, de 3 a 6 semanas, e no caso de exposições ao pólen durante certos períodos de tempo, uma semana pode ser suficiente. Para urticária crônica e rinite alérgica crônica

existe experiência clínica de até um ano com o composto racêmico, e até 18 meses em pacientes com prurido associado com dermatite atópica.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

Estudos clínicos

- Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:

Em estudos clínicos terapêuticos em mulheres e homens com idades entre 12 a 71 anos, 15,1% dos pacientes no grupo de levocetirizina 5 mg tiveram pelo menos uma reação adversa ao medicamento comparado a 11,3% no grupo placebo. 91,6% destas reações adversas medicamentosas foram leves a moderadas. Nos estudos clínicos, a taxa de desistência devido a eventos adversos foi de 1,0% (9/935) com levocetirizina 5 mg e 1,8% (14/771) com placebo.

Nos estudos clínicos terapêuticos realizados com levocetirizina 5 mg ao dia e que incluíram 935 pacientes, as seguintes reações adversas foram reportadas na taxa de 1% ou mais (comum: ≥ 1/100, < 1/10) com uso de placebo ou levocetirizina 5 mg:

Reação adversa	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg/dia (n = 935)
Dor de cabeça	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonolência	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Boca seca	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Fadiga	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Além disso, reações adversas incomuns (incomum ≥ 1/1000, <1/100), como astenia ou dor abdominal, foram observadas.

A incidência de reações adversas sedativas tais como sonolência, fadiga e astenia foram mais comuns (8,1%) com o uso de levocetirizina 5 mg do que com o uso de placebo (3,1%).

- Pacientes pediátricos

Em dois estudos controlados com placebo em doentes pediátricos com idades de 6 a 11 meses e com idade entre 1 ano a menos de 6 anos de idade, 159 indivíduos foram expostos a levocetirizina na dose de 1,25 mg por dia durante 2 semanas e 1,25 mg duas vezes ao dia, respectivamente. A seguir, a incidência das reações adversas a medicamentos foi relatada a taxas de 1% ou mais com levocetirizina ou placebo.

Classe de sistema orgânico e termo preferencial	**Placebo (n = 83)**	**Levocetirizina (n = 159)**
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	0	3 (1,9%)
Vômitos	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Constipação	0	2 (1,3%)

Distúrbios do sistema nervoso		
Sonolência	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Distúrbios psiquiátricos		
Distúrbio do sono	0	2 (1,3%)

Em crianças com idade entre 6-12 anos, foram realizados estudos duplo-cego, controlados com placebo, onde 243 crianças foram expostas a 5 mg de levocetirizina diariamente por períodos variáveis de menos de 1 semana a 13 semanas. A seguir, a incidência das reações adversas a medicamentos foi relatada a taxas de 1% ou mais com levocetirizina ou placebo.

Termo Preferencial	Placebo (n=240)	Levocetirizina 5 mg/dia (n=243)
Dor de cabeça	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Sonolência	1 (0,4%)	7 (2,9%)

- Experiência pós-comercialização

Em adição às reações adversas reportadas durante os estudos clínicos e listadas acima, as seguintes reações adversas foram reportadas durante a pós-comercialização. Os dados são insuficientes para se ter uma estimativa de suas incidências na população a ser tratada.

Alterações cardíacas: palpitações, taquicardia;
Alterações oculares: distúrbios visuais, visão embaçada, crise oculogírica;
Alterações hepatobiliares: hepatite;
Alterações do sistema imune: hipersensibilidade incluindo anafilaxia;
Alterações mediastinal, toráxica e respiratória: dispneia;
Alterações gastrointestinais: náuseas, vômitos;
Alterações de pele e tecido subcutâneo: edema angioneurótico, prurido, rash cutâneo e urticária, erupções cutâneas (fixed drug eruption);
Alterações psiquiátricas: agressão, agitação, alucinação, depressão, insônia, ideias suicidas, pesadelos;
Alterações do sistema nervoso: convulsão, parestesia, tontura, síncope, tremor, disgeusia;
Alterações ósseas, musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia, artralgia;
Alterações no metabolismo e na nutrição: aumento do apetite;
Alterações do ouvido e labirinto: vertigem;
Alterações renais e urinárias: disúria, retenção urinária;
Alterações gerais e condições do local de administração: edema;
Em investigação: aumento de peso, teste da função hepática anormal.

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): dor de cabeça, sonolência, boca seca, fadiga.

Reação incomum (≥ 1/1.000 e <1/100): astenia ou dor abdominal.

Descrição de reações adversas selecionadas:

Após descontinuação do traatamento com levocetirizina, foi relatado o aparecimento de prurido num número muito pequeno de pacientes.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE:

Sintomas: os sintomas de superdose podem incluir sonolência em adultos. Em crianças, agitação e inquietação podem ocorrer inicialmente, seguidas de sonolência.

Tratamento da superdose: não existe nenhum antídoto específico conhecido contra a levocetirizina. Se uma superdose ocorrer, recomenda-se seguir um tratamento sintomático e de apoio. Poderá ser realizada lavagem gástrica logo após a ingestão do fármaco. A levocetirizina não é eliminada de forma efetiva por hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Reg. M.S.: 1.2361.0088
Farm. Resp.: Silvio Luiz Tiezzi Cardoso
CRF-SP n° 44.773

Fabricado por: Aesica Pharmaceuticals S.r.l. - Pianezza - Itália
Importado e registrado por: **UCB Biopharma Ltda.**
Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 1327 - 5º Andar - Vila Nova Conceição
CEP: 04543-011 - São Paulo - SP
CNPJ n° 64.711.500/0001-14
SAC: 0800 016 6613

0302040032 R4 Agosto/2020

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/4/2014	0316549/14-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/4/2014	0316549/14-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/4/2014	• Quando não devo usar este medicamento? • O que devo saber antes de usar este medicamento? • Como devo usar este medicamento? • Quais os males que este medicamento pode me causar? • O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento? • Contraindicações • Advertências e Precauções • Interações medicamentosas • Posologia e modo de usar • Reações adversas • Superdose	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML

28/07/2014	0607894/14-0	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/07/2014	0607894/14-0	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/07/2014	• Dizeres legais	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML
19/10/2015	0917086/15-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/10/2015	0917086/15-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/10/2015	• Quais são os males que este medicamento pode me causar? • O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? • Advertências e precauções • Reações Adversas • Superdose • Dizeres legais	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML
16/09/2016	2292793/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2016	2292793/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2016	• O que devo saber antes de usar este medicamento? • Advertências e precauções	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML
21/02/2017	0289486/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/02/2017	0289486/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/02/2017	• O que devo saber antes de usar este medicamento? • Advertências e precauções	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML

20/11/2017	2220524/17-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/06/2017	1225862/17-8	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	21/08/2017	• Dizeres legais	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML
20/03/2018	0216280/18-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/03/2018	0216280/18-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/03/2018	• O que devo saber antes de usar este medicamento? • Advertências e precauções • Dizeres legais	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML
20/07/2018	0584495/18-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/07/2018	0584495/18-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/07/2018	• Quais são os males que este medicamento pode me causar? • Reações Adversas	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML
15/06/2020	1890440/20-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/06/2020	1890440/20-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/06/2020	• Dizeres legais	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML
Petição Atual	Petição Atual	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/10/2020	3447472/20-2	11186 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de alteração de categoria de venda	22/12/2020	• O que devo saber antes de usar este medicamento? • Como devo usar este medicamento? • Reações Adversas • Dizeres legais	VP/VPS	5,0 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5,0 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB + CTG X 20 ML