

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xyzal 5 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de dicloridrato de levocetirizina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

63,5 mg de lactose monohidratada /comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido branco a esbranquiçado, oval, comprimido revestido por película com um Y num dos lados.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Xyzal 5 mg comprimidos revestidos por película encontra-se indicado para o tratamento sintomático da rinite alérgica (incluindo rinite alérgica persistente) e urticária em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:

A dose diária recomendada é 5 mg (1 comprimido revestido por película).

##### Idosos

É recomendado o ajuste da dose em doentes idosos com compromisso renal moderado a grave (ver “Compromisso renal”, abaixo).

##### Compromisso renal

Os intervalos posológicos devem ser individualizados de acordo com a função renal (TFGe - Taxa de Filtração Glomerular estimada). Ajustar a dose de acordo com a tabela abaixo.

Ajustes posológicos para doentes com compromisso da função renal:

Grupo	TFGe (ml/min)	Posologia e frequência
Função renal normal	≥ 90	1 comprimido, uma vez por dia

Função renal ligeiramente diminuída	60 – < 90	1 comprimido, uma vez por dia
Função renal moderadamente diminuída	30 – < 60	1 comprimido, de 2 em 2 dias
Função renal gravemente diminuída	15 – < 30 (sem necessidade de diálise)	1 comprimido, de 3 em 3 dias
Doença renal terminal	< 15 (com necessidade de diálise)	Contraindicado

Em doentes pediátricos com compromisso renal, a dose terá de ser ajustada individualmente, tendo em consideração a depuração renal do doente e o seu peso corporal. Não existem dados específicos para crianças com compromisso renal.

#### Compromisso hepático:

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático isolado. Em doentes com compromisso hepático e compromisso renal, recomenda-se o ajuste posológico (ver “Compromisso renal”, acima).

#### População pediátrica

Crianças entre os 6 e os 12 anos de idade:

A dose diária recomendada é 5 mg (1 comprimido revestido por película).

Para crianças com idade entre 2 e 6 anos não é possível proceder-se ao ajuste posológico com a formulação de comprimido revestido. É recomendada a utilização de uma formulação pediátrica de levocetirizina.

#### Modo de administração

O comprimido revestido por película deve ser administrado por via oral, deglutido inteiro com auxílio de líquidos, podendo ser tomado às refeições ou fora delas. É recomendada a administração da dose diária numa toma única.

#### Duração do tratamento:

A rinite alérgica intermitente (com sintomas experienciados durante menos de quatro dias por semana ou menos de quatro semanas por ano) tem de ser tratada de acordo com a doença e a sua história; o tratamento pode ser interrompido assim que os sintomas tenham desaparecido e pode ser retomado quando os sintomas reaparecerem. No caso de rinite alérgica persistente (com sintomas experienciados durante mais de quatro dias por semana ou mais de quatro semanas por ano), pode ser proposta ao doente uma terapêutica contínua durante o período de exposição aos alérgenos.

Existe experiência clínica com a utilização de levocetirizina para períodos de tratamento de pelo menos 6 meses. Na urticária crónica e na rinite alérgica crónica, existe experiência clínica com a utilização de cetirizina (racemato) até um ano.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à cetirizina, à hidroxizina, a quaisquer outros derivados da piperazina ou a qualquer um dos outros excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com doença renal terminal com Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 ml/min (com necessidade de diálise).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se precaução na ingestão concomitante de álcool (ver secção 4.5).

É recomendada precaução em doentes com fatores de predisposição para retenção urinária (por exemplo lesão da medula espinal, hiperplasia prostática), uma vez que a levocetirizina pode aumentar o risco de retenção urinária.

É recomendada precaução em doentes com epilepsia e doentes com risco de convulsão uma vez que a levocetirizina pode causar agravamento das convulsões.

A resposta aos testes cutâneos de alergia é inibida pelos medicamentos anti-histamínicos e é necessário um período de 3 dias de suspensão do tratamento antes de serem efetuados.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Pode ocorrer prurido quando a levocetirizina é interrompida, mesmo se estes sintomas não estiverem presentes antes do início do tratamento. Os sintomas podem resolver espontaneamente. Em alguns casos, os sintomas podem ser intensos e exigirem o reinício do tratamento. Os sintomas devem desaparecer quando o tratamento é reiniciado.

#### População pediátrica

Não é recomendada a utilização da formulação de comprimidos revestidos por película em crianças de idade inferior a 6 anos, dado que esta formulação não permite um ajuste posológico adequado. É recomendada a utilização de uma formulação pediátrica de levocetirizina.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com a levocetirizina (incluindo estudos com indutores da CYP3A4); estudos realizados com o composto racemato de cetirizina demonstraram não existir interações adversas clinicamente relevantes (com a antipirina, azitromicina, cimetidina, diazepam, eritromicina, glipizida, cetoconazol e pseudoefedrina). Observou-se um pequeno decréscimo na depuração da cetirizina (16%), num estudo de dose múltipla com teofilina (400 mg, uma vez por dia); enquanto a biodisponibilidade da teofilina não foi alterada pela administração concomitante de cetirizina.

Num estudo de dose múltipla com ritonavir (600 mg duas vezes por dia) e cetirizina (10 mg diários), a extensão da exposição à cetirizina aumentou cerca de 40% enquanto a biodisponibilidade do ritonavir foi ligeiramente alterada (-11%) com a administração concomitante de cetirizina.

A extensão da absorção da levocetirizina não é reduzida pela ingestão de alimentos, apesar da velocidade de absorção diminuir.

Em doentes sensíveis, a administração concomitante de cetirizina ou levocetirizina com álcool, ou com outros depressores do SNC, pode causar reduções adicionais no estado de alerta e compromisso da acuidade.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existe ou é muito limitada a informação (menos de 300 notificações de gravidez) sobre o uso da levocetirizina em mulheres grávidas. No entanto, para a cetirizina, o racemato da levocetirizina, existe informação (mais de 1000 notificações de gravidez) que indica não ocorrerem malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Se necessário, pode ser considerada a utilização de levocetirizina durante a gravidez.

##### Amamentação

A cetirizina, o racemato da levocetirizina, demonstrou ser excretada nos seres humanos. Deste modo, a excreção da levocetirizina no leite materno é provável. Podem ser observadas reações adversas associadas à levocetirizina em crianças, quando amamentadas. Por este motivo, é necessária precaução quando a levocetirizina é prescrita a mulheres a amamentar.

##### Fertilidade

Não existe informação clínica disponível para a levocetirizina.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ensaio clínico comparativo não revelaram evidências de que a levocetirizina, na dose recomendada, diminua a vigilância mental, a reatividade ou a capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

No entanto, alguns doentes podem sentir sonolência, fadiga ou astenia, durante a terapêutica com levocetirizina. Por este motivo, os doentes que pretendam conduzir, empreender atividades potencialmente perigosas ou utilizar máquinas, devem ter em atenção a sua resposta individual ao medicamento.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Ensaio clínico

Adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos

Em estudos terapêuticos realizados em mulheres e homens com idades entre os 12 e os 71 anos, 15,1% dos doentes no grupo da levocetirizina 5mg tiveram, no mínimo, uma reação adversa ao fármaco por comparação com 11,3% no grupo placebo. Destas reações adversas, 91,6% foram de natureza ligeira a moderada.

Nos ensaios terapêuticos, a taxa de “drop-outs” devidos a eventos adversos foi de 1,0% (9/935) com a levocetirizina 5 mg e de 1,8% (14/771) com o placebo.

Os ensaios clínicos com a levocetirizina incluíram 935 doentes expostos ao fármaco, na dose recomendada de 5 mg por dia. Deste grupo, observou-se a seguinte incidência de reações adversas medicamentosas, em taxas iguais ou superiores a 1% (frequentes:  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), no grupo da levocetirizina 5 mg ou do placebo:

Termo Preferido (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (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 %)

Foram observadas incidências adicionais de reações adversas pouco frequentes (pouco frequentes  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ), tais como astenia ou dor abdominal.

A incidência de reações adversas medicamentosas de natureza sedativa tais como sonolência, fadiga e astenia foi, no seu conjunto, mais frequente (8,1%) no grupo da levocetirizina 5 mg, do que no grupo do placebo (3,1%).

#### População pediátrica

Em dois estudos controlados com placebo realizados em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6-11 meses e 1 ano a menos de 6 anos, 159 indivíduos foram expostos à levocetirizina na dose diária de 1,25 mg durante 2 semanas e 1,25 mg duas vezes ao dia, respetivamente. A seguinte incidência de reações adversas à levocetirizina ou placebo foi notificada a taxas de 1% ou superiores.

Classe de sistemas de órgãos	Placebo (n = 83)	Levocetirizina (n = 159)
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	0	3(1,9%)
Vómitos	1(1,2%)	1(0,6%)
Obstipação	0	2(1,3%)
Doenças do sistema nervoso		
Sonolência	2(2,4%)	3(1,9%)
Perturbações do foro psiquiátrico		
Perturbações do sono	0	2(1,3%)

Foram realizados estudos controlados em dupla ocultação com placebo em crianças com idade compreendida entre 6-12 anos, nos quais 243 crianças foram expostas a uma dose diária de 5 mg de levocetirizina durante períodos variáveis desde inferiores a 1 semana até 13 semanas. A seguinte incidência de reações adversas à levocetirizina ou placebo foi notificada a taxas de 1% ou superiores.

Termo preferencial	Placebo (n = 240)	Levocetirizina 5 mg (n = 243)
Cefaleia	5(2,1%)	2(0,8%)
Sonolência	1(0,4%)	7(2,9%)

#### Experiência pós-comercialização

As reações adversas da experiência pós-comercialização são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e por frequência. A frequência é definida como indicado de seguida: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muito raros ( $<1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário:

Desconhecido: hipersensibilidade, incluindo anafilaxia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Desconhecido: apetite aumentado  
Perturbações do foro psiquiátrico:  
Desconhecido: agressão, agitação, alucinação, depressão, insónia, ideação suicida, pesadelos  
Doenças do sistema nervoso:  
Desconhecido: convulsão, parestesia, tonturas, síncope, tremor, disgeusia  
Afeções do ouvido e do labirinto:  
Desconhecido: vertigens  
Afeções oculares:  
Desconhecido: perturbações visuais, visão turva, movimento ocular giratório  
Cardiopatias:  
Desconhecido: palpitações, taquicardia  
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:  
Desconhecido: dispneia  
Doenças gastrointestinais:  
Desconhecido: náusea, vómitos, diarreia  
Afeções hepatobiliares:  
Desconhecido: hepatite  
Doenças renais e urinárias:  
Desconhecido: disúria, retenção urinária  
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:  
Desconhecido: edema angioneurótico, erupção medicamentosa fixa, prurido, erupção cutânea, urticária  
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:  
Desconhecido: mialgia, artralgia  
Perturbações gerais e alterações no local de administração:  
Desconhecido: edema  
Exames complementares de diagnóstico:  
Desconhecido: aumento de peso, testes de função hepática anómalos

Descrição das reações adversas seleccionadas  
Após a descontinuação da levocetirizina foi notificado prurido.

Notificação de suspeitas de reações adversas  
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)  
ou através dos seguintes contactos:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

### Sintomas

Os sintomas da sobredosagem, em adultos, podem incluir sonolência. Em crianças, pode ocorrer inicialmente agitação e desassossego, seguidos de sonolência.

### Tratamento de sobredosagens

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a levocetirizina.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se tratamento sintomático ou de suporte. Pode ser considerada a lavagem gástrica imediatamente após a ingestão do fármaco. A levocetirizina não é removida eficazmente por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 10.1.2 - Medicação antialérgica. Anti-histamínicos. Anti-histamínicos H1 não sedativos.

Código ATC: R06A E09.

#### Mecanismo de ação

A levocetirizina, o enantiómero (R) da cetirizina, é um antagonista potente e seletivo dos recetores H1 periféricos.

Estudos sobre ligações revelaram que a levocetirizina tem uma afinidade elevada para os recetores H1 humanos ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). A levocetirizina tem uma afinidade duas vezes mais elevada do que a cetirizina ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). A levocetirizina dissocia-se dos recetores H1 com uma semivida de  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

Após administração de uma dose única, a levocetirizina apresenta uma ocupação dos recetores de 90% após 4 horas e de 57% após 24 horas.

Os estudos farmacodinâmicos em voluntários saudáveis demonstram que, com metade da dose, a levocetirizina tem uma atividade comparável à cetirizina, tanto a nível da pele como do nariz.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A atividade farmacodinâmica da levocetirizina tem sido estudada em ensaios clínicos aleatorizados e controlados:

Num estudo comparativo dos efeitos de levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg e placebo na formação de pápulas e máculas induzidas pela histamina, o tratamento com levocetirizina resultou numa diminuição significativa da formação de pápulas e máculas, a qual foi superior nas primeiras 12 horas e se prolongou durante 24 horas ( $p < 0,001$ ), comparativamente com o placebo e a desloratadina.

O início de atividade da levocetirizina 5 mg no controlo de sintomas induzidos por pólen tem sido observado 1 hora após a administração do medicamento em estudos controlados com placebo em testes de indução de alergia em câmaras.

Estudos in vitro (câmaras de Boyden e técnicas de camadas celulares) mostraram que a levocetirizina inibe a migração transendotelial dos eosinófilos, induzida pelas eotaxinas, através tanto das células dérmicas como pulmonares. Um estudo farmacodinâmico experimental in vivo

(técnica da câmara cutânea) mostrou três efeitos inibitórios principais da levocetirizina 5 mg, nas primeiras 6 horas de reação induzida pelo pólen, por comparação com o placebo, em 14 doentes adultos: inibição da libertação das VCAM-1, modulação da permeabilidade vascular e diminuição do recrutamento de eosinófilos.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da levocetirizina foram demonstradas em diversos estudos clínicos, controlados por placebo, em dupla ocultação, realizados em doentes adultos com rinite alérgica sazonal, rinite alérgica perene ou rinite alérgica persistente. Em alguns estudos, a levocetirizina tem demonstrado melhorar significativamente os sintomas da rinite alérgica, incluindo a obstrução nasal.

Um estudo clínico, com a duração de 6 meses, realizado em 551 doentes adultos (incluindo 276 doentes tratados com levocetirizina) com rinite alérgica persistente (sintomas presentes 4 dias por semana, durante um período mínimo de 4 semanas consecutivas) e sensibilização para os ácaros do pó da casa e pólen da relva, demonstrou que a levocetirizina, na dose de 5 mg era, do ponto de vista clínico e estatístico, significativamente mais potente do que o placebo na melhoria da totalidade dos sintomas da rinite alérgica, durante o período de duração do estudo, sem qualquer taquifilaxia. Durante todo o estudo, a levocetirizina melhorou significativamente a qualidade de vida dos doentes.

Num ensaio clínico controlado por placebo que incluiu 166 doentes com urticária idiopática crónica, 85 doentes foram tratados com placebo e 81 doentes foram tratados com levocetirizina a 5 mg, uma vez por dia, durante seis semanas. O tratamento com levocetirizina resultou numa redução significativa da gravidade do prurido ao longo da primeira semana e ao longo de todo o período de tratamento, comparativamente com o placebo. A levocetirizina também resultou num aumento significativo da qualidade de vida relativa à saúde, tal como definido no Índice Dermatológico de Qualidade de Vida, comparativamente ao placebo.

A urticária idiopática crónica foi estudada como modelo para as doenças urticárias. Uma vez que a libertação de histamina é um fator causal nas doenças urticárias, espera-se que a levocetirizina seja eficaz no alívio sintomático de outros tipos de urticária, para além da urticária idiopática crónica.

Os ECGs não revelaram efeitos relevantes da levocetirizina no intervalo QT.

#### População pediátrica

A segurança e a eficácia pediátricas dos comprimidos de levocetirizina foram estudadas em dois ensaios clínicos controlados por placebo, que incluíram doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos, com rinite alérgica sazonal e perene, respetivamente. Em ambos os ensaios, a levocetirizina melhorou significativamente os sintomas e aumentou a qualidade de vida relativa à saúde.

Em crianças com idade inferior a 6 anos, a segurança clínica foi estabelecida a partir de vários estudos terapêuticos de curta e longa duração:

- um ensaio clínico no qual 29 crianças com idade compreendida entre os 2 e os 6 anos com rinite alérgica foram tratadas com levocetirizina na dosagem de 1,25 mg administrada duas vezes ao dia durante 4 semanas



- um ensaio clínico no qual 114 crianças com idade compreendida entre os 1 e os 5 anos com rinite alérgica ou urticária crónica idiopática foram tratadas com levocetirizina na dosagem de 1,25 mg administrada duas vezes ao dia durante duas semanas
- um ensaio clínico no qual 45 crianças com idade compreendida entre os 6 e os 11 meses de idade com rinite alérgica ou urticária crónica idiopática foram tratadas com levocetirizina na dosagem de 1,25 mg administrada uma vez por dia durante 2 semanas
- um ensaio clínico de longa duração (18 meses) com 255 indivíduos atópicos tratados com levocetirizina com idade compreendida entre os 12 e os 24 meses.

O perfil de segurança foi semelhante ao verificado nos ensaios de curta duração conduzidos em crianças com idade compreendida entre os 1 e os 5 anos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da levocetirizina é linear com a dose e independente do tempo, com uma baixa variabilidade interindividual. O perfil farmacocinético é o mesmo, quer quando administrado como enantiómero simples ou quando administrado como cetirizina. Não ocorre inversão quiral durante o processo de absorção e eliminação.

### Absorção

A levocetirizina é rápida e extensivamente absorvida após administração oral. Em adultos, as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas 0,9 horas após a administração. O estado de equilíbrio é alcançado após dois dias. As concentrações máximas são normalmente 270 ng/ml e 308 ng/ml, após uma dose diária de 5 mg, única e repetida, respetivamente. A extensão da absorção é independente da dose e não é alterada pela ingestão de alimentos, mas a concentração máxima é reduzida e atrasada.

### Distribuição

Não estão disponíveis dados da distribuição tecidual, nem da passagem da levocetirizina através da barreira hematoencefálica, no Homem. Em ratos e cães, os níveis tecidulares mais elevados foram encontrados no fígado e rins, e os mais baixos no compartimento do SNC.

Nos seres humanos, a levocetirizina liga-se às proteínas plasmáticas numa extensão de 90%. A distribuição da levocetirizina é restritiva, já que o volume de distribuição é de 0,4 l/kg.

### Biotransformação

A extensão do metabolismo da levocetirizina no Homem é inferior a 14% da dose e, por isso, espera-se que as diferenças resultantes do polimorfismo genético ou da ingestão concomitante de inibidores enzimáticos sejam negligenciáveis. As vias metabólicas incluem oxidação aromática, N- e O- desalquilação e conjugação com a taurina. As vias de desalquilação são mediadas principalmente pelo CYP 3A4, enquanto a oxidação aromática envolveu isoformas CYP múltiplas e/ou não identificadas. A levocetirizina não teve efeito na atividade das isoenzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4, em concentrações bastante superiores às concentrações máximas atingidas após a administração de uma dose oral de 5 mg. Devido ao seu metabolismo baixo e à ausência de potencial de inibição metabólica, a interação da levocetirizina com outras substâncias, ou vice-versa, é improvável.

### Eliminação

A semivida plasmática em adultos é  $7,9 \pm 1,9$  horas. A semivida é menor em crianças pequenas. A depuração corporal total aparente média em adultos é 0,63 ml/min/kg. A principal via de excreção da levocetirizina e metabolitos é a via urinária, que elimina uma média de 85,4% da

dose. A excreção via fecal elimina apenas 12,9% da dose. A levocetirizina é excretada, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

#### Populações especiais

##### Compromisso renal

A depuração corporal aparente da levocetirizina está correlacionada com a depuração da creatinina. Por este motivo, recomenda-se o ajuste dos intervalos posológicos da levocetirizina em doentes com compromisso renal moderado e grave (ver secção 4.2). Em indivíduos com doença renal anúrica terminal, a depuração corporal total encontra-se diminuída em cerca de 80% por comparação com indivíduos normais. A quantidade de levocetirizina removida durante um procedimento padrão de hemodiálise, de 4 horas, foi < 10%.

##### População pediátrica

Dados de um estudo de farmacocinética pediátrica com a administração oral de uma dose única de 5 mg de levocetirizina em 14 crianças com idade compreendida entre os 6 e os 11 anos com peso corporal variável entre os 20 e os 40 kg mostram que os valores de C<sub>max</sub> e AUC são cerca de 2 vezes superiores aos notificados em indivíduos adultos saudáveis numa comparação de estudo cruzado. A C<sub>max</sub> média foi de 450 ng/ml, ocorrendo num tempo médio de 1,2 horas, peso normalizado, a depuração corporal total foi 30% maior, e a semivida de eliminação 24% menor na população pediátrica do que em adultos. Não foram realizados estudos de farmacocinética dedicados em doentes pediátricos com idade inferior a 6 anos. Foi realizada uma análise farmacocinética populacional retrospectiva em 324 indivíduos (181 crianças com idade compreendida entre os 1 e os 5 anos, 18 crianças com idade compreendida entre os 6 e os 11 anos, e 124 adultos com idade compreendida entre os 18 e os 55 anos) que receberam doses únicas ou múltiplas de levocetirizina variando entre 1,25 mg a 30 mg. Dados gerados a partir dessa análise indicaram que a administração de 1,25 mg uma vez por dia a crianças com idade compreendida entre os 6 meses e os 5 anos é esperada que resulte em concentrações plasmáticas semelhantes às dos adultos que receberam 5 mg uma vez ao dia.

##### Idosos

Os dados farmacocinéticos disponíveis em indivíduos idosos são limitados. Após a administração oral única diária repetida de 30 mg de levocetirizina durante 6 dias em 9 indivíduos idosos (65-74 anos de idade), a depuração corporal total foi aproximadamente 33% menor quando comparada com a de jovens adultos. A distribuição da cetirizina racémica tem mostrado ser dependente da função renal, e não da idade. Esta constatação também seria aplicável para a levocetirizina, uma vez que a levocetirizina e cetirizina são ambas maioritariamente excretadas na urina. Portanto, a dose de levocetirizina deve ser ajustada de acordo com a função renal nos doentes idosos.

##### Género

Resultados farmacocinéticos em 77 doentes (40 homens, 37 mulheres) foram avaliados para aferir o potencial efeito do género. A semivida foi ligeiramente menor nas mulheres (7,08 ± 1,72 horas) do que nos homens (8,62 ± 1,84 horas); no entanto, a depuração oral ajustada ao peso corporal em mulheres (0,67 ± 0,16 ml/kg/min) parece ser comparável à dos homens (0,59 ± 0,12 ml/min/kg). As mesmas doses diárias e intervalos de dosagem são aplicáveis para homens e mulheres com função renal normal.

##### Raça

O efeito da raça sobre a levocetirizina não foi estudado. Como a levocetirizina é principalmente excretada pelos rins, e não existem diferenças raciais importantes na depuração de creatinina, não

é esperado que as características farmacocinéticas da levocetirizina sejam diferentes entre raças. Não têm sido observadas diferenças na cinética da cetirizina racêmica relacionadas com a raça.

#### Compromisso hepático

Não foi testada a farmacocinética da levocetirizina em indivíduos com compromisso hepático. Doentes com doenças crónicas do fígado (cirrose hepatocelular, colestática, e biliar) aos quais foi administrada uma dose única de 10 ou 20 mg do composto racémico cetirizina, tiveram um aumento de 50% na semivida, juntamente com uma redução de 40% na depuração quando comparados com indivíduos saudáveis.

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A ação sobre as reações cutâneas induzidas pela histamina não é concordante com as concentrações plasmáticas.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo:

Celulose microcristalina

Lactose monohidratada

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

#### Revestimento:

Opadry Y-1-7000, consistindo em:

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

4 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio - OPA/alumínio/PVC.

Embalagens de 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90 e 100.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.

Rua do Silval, nº 37, piso 1, S1.3

2780-373 Oeiras

Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4789889 – 1 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 4789988 – 2 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3731189 – 4 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 4790085 – 5 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3731288 – 7 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3731387 – 10 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3731585 – 2x10 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3731684 – 10x10 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3731783 – 14 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3731882 – 15 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3731981 – 20 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732088 – 21 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732187 – 28 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732286 – 30 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732385 – 40 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732484 – 50 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732583 – 60 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732682 – 70 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732781 – 90 comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 3732880 – 100 comprimidos revestidos por película

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2001

Data da última renovação: 09 de novembro de 2015

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO