

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levocetirizine Sandoz 5 mg comprimés pelliculés

### 2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de dichlorhydrate de lévocétirizine (équivalent à 4,2 mg de lévocétirizine).

#### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 60,8 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, portant l'inscription « L9CZ » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

### 4 DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

La lévocétirizine est indiquée pour :

- le soulagement des symptômes nasaux et oculaires de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle ;
- le soulagement des symptômes de l'urticaire idiopathique chronique.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### Adultes et adolescents de 12 ans et plus

La dose quotidienne recommandée est de 5 mg (un comprimé pelliculé) une fois par jour.

##### *Sujets âgés*

Un ajustement posologique est recommandé chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale modérée à sévère (voir « Insuffisance rénale » ci-après).

##### *Insuffisance rénale*

Les intervalles posologiques doivent être individualisés d'après la fonction rénale. Référez-vous au tableau ci-dessous et adaptez la dose selon les indications. L'utilisation de ce tableau posologique nécessite une estimation de la clairance de la créatinine (CLcr) du patient en ml/min. La CLcr (ml/min) peut être estimée d'après le dosage de la créatinine sérique (mg/dl) au moyen de la formule suivante :

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)} \times (0,85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

Adaptations posologiques pour les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale :

<u>Groupe</u>	<u>Clairance de la créatinine (ml/min)</u>	<u>Dose et fréquence</u>
<u>Normal</u>	<u>≥ 80</u>	<u>Un comprimé par jour</u>
<u>Légère</u>	<u>50 – 79</u>	<u>Un comprimé par jour</u>
<u>Modérée</u>	<u>30 - 49</u>	<u>Un comprimé tous les deux jours</u>
<u>Sévère</u>	<u>&lt; 30</u>	<u>Un comprimé tous les trois jours</u>
<u>Néphropathie terminale – patients dialysés</u>	<u>&lt; 10</u>	<u>Contre-indiqué</u>

Chez les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale, la dose devra être adaptée sur base individuelle en tenant compte de la clairance rénale du patient, de son âge et de son poids.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique isolée.

#### *Patients souffrant d'insuffisance hépatique et rénale*

Une adaptation de la dose est recommandée (voir ci-dessus, Patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère).

#### *Population pédiatrique*

##### Enfants de 6 à 12 ans

La dose journalière recommandée est de 5 mg (un comprimé pelliculé).

Pour les enfants âgés entre 2 et 6 ans, aucun ajustement posologique n'est possible avec la formulation en comprimé pelliculé. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de lévocétirizine.

#### Mode d'administration

Le comprimé pelliculé doit être pris par voie orale, avalé en entier avec de quoi boire et peut être pris avec ou sans nourriture.

Durée d'utilisation :

La rhinite allergique intermittente (symptômes développés pendant moins de quatre jours par semaine ou pendant moins de quatre semaines par an) doit être traitée selon la maladie et ses antécédents ; le traitement peut être interrompu une fois les symptômes disparus et peut être réinstauré lorsque les symptômes réapparaîtront. En cas de rhinite allergique persistante (symptômes développés pendant plus de quatre jours par semaine ou pendant plus de quatre semaines par an), un traitement continu peut être proposé au patient pendant la période d'exposition à des allergènes.

On dispose d'une expérience clinique avec l'utilisation de la lévocétirizine pour les phases de traitement d'au moins 6 mois. En cas d'urticaire chronique et de rhinite allergique chronique, on dispose d'une expérience clinique sur l'utilisation de la cétirizine (forme racémique) pendant jusqu'à un an.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la lévocétirizine, à la cétirizine, à l'un des excipients, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine.

Patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il est recommandé de faire attention avec la prise concomitante d'alcool (voir rubrique 4.5).

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients présentant des facteurs de prédisposition à la rétention urinaire (ex. : lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique), étant donné que la lévocétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients qui souffrent d'épilepsie et chez les patients à risque de développer des convulsions, étant donné que la lévocétirizine peut aggraver les crises convulsives.

Les réponses aux tests d'allergie cutanés sont inhibées par les antihistaminiques et une période de sevrage (3 jours) est nécessaire avant de les réaliser.

Le prurit peut survenir après l'arrêt de la lévocétirizine, même si ces symptômes ne sont pas présents avant le début du traitement. Les symptômes peuvent disparaître spontanément. Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et peuvent nécessiter une réinstauration du traitement. Les symptômes doivent disparaître lors de la réinstauration du traitement.

La lévocétirizine contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre les comprimés pelliculés de lévocétirizine.

##### Population pédiatrique

Dichlorhydrate de lévocétirizine n'est pas recommandé chez les enfants moins de 6 ans car les comprimés pelliculés actuellement disponibles ne permettent pas une adaptation de la dose.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la lévocétirizine (y compris, aucune étude avec les inducteurs du CYP3A4) ; les études réalisées avec la cétirizine (forme racémique) n'ont révélé aucune interaction indésirable cliniquement pertinente (avec l'antipyrine, l'azithromycine, la cimétidine, le diazépam, l'érythromycine, le glipizide, le kétoconazole et la pseudoéphédrine). Une légère diminution de la clairance de la cétirizine (16 %) a été observée dans le cadre d'une étude à doses multiples avec la théophylline (400 mg, une fois par jour), tandis que l'élimination de la théophylline n'est pas modifiée par une administration concomitante de cétirizine.

Au cours d'une étude à doses multiples de ritonavir (600 mg, deux fois par jour) et de cétirizine (10 mg par jour), le taux d'exposition à la cétirizine a augmenté d'environ 40 % alors que l'élimination du ritonavir a été légèrement altérée (-11 %) suite à l'administration concomitante de cétirizine.

Le degré d'absorption de la lévocétirizine n'est pas réduit par la nourriture, bien que la vitesse d'absorption soit réduite.

Chez les patients sensibles, la prise de cétirizine ou de lévocétirizine en concomitance avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC peut entraîner des réductions supplémentaires de la vigilance ou des performances.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de lévocétirizine chez la femme enceinte. Cependant, pour la cétirizine (forme racémique de la lévocétirizine), un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Les études animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

La prise de la lévocétirizine peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

### Allaitement

La prudence est de rigueur en cas de prescription à des femmes enceintes ou à des femmes qui allaitent, car la lévocétirizine passe dans le lait maternel. Des effets indésirables associés à la lévocétirizine peuvent être observés chez les nourrissons. Par conséquent, il conviendra de faire preuve de prudence lors de la prescription de la lévocétirizine chez les femmes qui allaitent.

### Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de la lévocétirizine.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des études cliniques comparatives réalisées avec la lévocétirizine à la posologie recommandée n'ont pas mis en évidence d'altération de la vigilance, du temps de réaction ou de la capacité à conduire.

Cependant, certains patients peuvent développer une somnolence, de la fatigue et une asthénie au cours du traitement par la lévocétirizine. Par conséquent, les patients ayant l'intention de conduire des véhicules, prendre part à des activités potentiellement dangereuses ou utiliser des machines devraient tenir compte de leur réponse au médicament.

## 4.8 Effets indésirables

### Etudes cliniques

#### *Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans*

Dans le cadre d'études thérapeutiques menées chez des femmes et des hommes âgés entre 12 et 71 ans, 15,1 % des patients du groupe traité par la lévocétirizine 5 mg ont présenté au moins un effet indésirable en comparaison avec 11,3 % des patients du groupe traité par le placebo. 91,6 % de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Dans le cadre des études thérapeutiques, le taux d'abandon en raison d'évènements indésirables a été de 1,0 % (9/935) dans le groupe traité par la lévocétirizine 5 mg et de 1,8 % (14/771) dans le groupe traité par le placebo.

Au cours des essais thérapeutiques cliniques, la lévocétirizine a été administrée à 935 sujets, à la posologie recommandée de 5 mg par jour. Pendant ces essais, les effets indésirables rapportés sous lévocétirizine 5 mg ou placebo, avec une incidence de 1 % ou plus (fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ont été les suivants :

<b>Terme préféré</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Lévocétirizine 5 mg (n = 935)</b>
Céphalées	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolence	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Bouche sèche	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Fatigue	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

D'autres effets indésirables, tels qu'une asthénie et une douleur abdominale, ont été observés peu fréquemment (peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

L'incidence des effets sédatifs indésirables, tels qu'une somnolence, de la fatigue et une asthénie, ont été observés dans l'ensemble plus fréquemment sous lévocétirizine 5 mg (8,1 %) que sous placebo (3,1 %).

#### *Population pédiatrique*

Au cours de deux études contre placebo, menées chez des enfants âgés entre 6 et 11 mois et avec un âge d'1 an jusqu'à moins de 6 ans, 159 sujets ont été respectivement exposés à la lévocétirizine à raison de 1,25 mg par jour pendant 2 semaines et de 1,25 mg deux fois par jour. Les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo :

<b>Classe de systèmes d'organes et terme préféré</b>	<b>Placebo (n = 83)</b>	<b>Lévocétirizine (n = 159)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	0	3 (1,9 %)
Vomissements	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Constipation	0	2 (1,3 %)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Somnolence	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Troubles du sommeil	0	2 (1,3 %)

Au cours d'études en double aveugle contre placebo, menées auprès d'enfants âgés entre 6 et 12 ans, 243 enfants ont été exposés à 5 mg de lévocétirizine par jour pendant des périodes variables, allant de moins d'une semaine à 13 semaines. Les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo :

<b>Terme préféré</b>	<b>Placebo (n = 240)</b>	<b>Lévocétirizine (n = 243)</b>
Céphalées	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
Somnolence	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

#### Expérience acquise suite à la commercialisation du produit

Les effets indésirables observés suite à la commercialisation du produit sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité, y compris anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Appétit augmenté
Affections psychiatriques					Agressivité, agitation, hallucinations,

					dépression, insomnie, idées suicidaires
Affections du système nerveux					Convulsions, paresthésie, sensations vertigineuses, syncope, tremblements, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Vertiges
Affections oculaires					Troubles visuels, vision floue, crise oculogyre
Affections cardiaques					Palpitations, tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Dyspnée
Affections gastro-intestinales					Nausées, vomissements, diarrhée
Affections hépatobiliaires					Hépatite
Affections du rein et des voies urinaires					Dysurie, rétention urinaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Cedème angioneurotique, érythème pigmenté fixe, prurit, rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif					Myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					Cedème
Investigations					Prise de poids, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique

### Description de certains effets indésirables

Des cas de prurit ont été rapportés après l'arrêt du traitement par la lévocétirizine.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre une somnolence chez les adultes. Chez les enfants, un état d'agitation et d'impatience peut initialement survenir, suivi d'une somnolence.

### Prise en charge des surdosages

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à la lévocétirizine.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou de soutien est recommandé. Un lavage gastrique peut être envisagé peu de temps après l'ingestion du médicament. La lévocétirizine n'est pas efficacement éliminée par hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Antihistaminique à usage systémique, dérivés de la pipérazine, code ATC : R06A E09

### Mécanisme d'action

La lévocétirizine, l'énantiomère (R) de la cétirizine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques.

Les études de liaison ont révélé que la lévocétirizine a une affinité élevée pour les récepteurs H1 humains ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). La lévocétirizine a une affinité 2 fois plus élevée que la cétirizine ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). La lévocétirizine se dissocie des récepteurs H1 avec une demi-vie de  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

Après une administration unique, la lévocétirizine montre un taux d'occupation des récepteurs de 90% après 4 heures et de 57% après 24 heures.

Des études pharmacodynamiques chez des volontaires en bonne santé démontrent qu'à une posologie réduite de moitié, la lévocétirizine a une activité comparable à celle de la cétirizine, au niveau tant de la peau que du nez.

### Effets pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique de la lévocétirizine a été étudiée dans des essais randomisés et contrôlés :

Dans une étude comparant les effets de la lévocétirizine 5 mg, de la desloratadine 5 mg et d'un placebo sur la réaction érythématopapuleuse induite par l'histamine, le traitement par lévocétirizine entraînait une diminution significative de la formation de la réaction érythématopapuleuse, maximale au cours des 12 premières heures, et qui durait 24 heures ( $p < 0,001$ ), et ce par rapport au placebo et à la desloratadine.

Le début de l'action de la lévocétirizine 5 mg sur le plan du contrôle des symptômes induits par le pollen a été observé 1 heure après la prise du médicament dans des études contrôlées par placebo dans le modèle de la chambre de provocation allergénique.

Des études *in vitro* (chambres de Boyden et techniques des couches cellulaires) montrent que la lévocétirizine inhibe la migration trans-endothéliale des éosinophiles induite par l'éotaxine, au niveau tant des cellules dermiques que des cellules pulmonaires. Au cours d'une étude de pharmacodynamie expérimentale contre placebo et menée *in vivo* chez 14 patients adultes (technique de chambre cutanée), trois principaux effets inhibiteurs de la lévocétirizine 5 mg ont été mis en évidence dans les 6 premières heures de la réaction induite par une exposition aux pollens : inhibition de la libération de VCAM-1, modulation de la perméabilité vasculaire et diminution du recrutement en éosinophiles.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la lévocétirizine ont été démontrées dans plusieurs études cliniques en double aveugle, contrôlées par placebo, conduites auprès de patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière, rhinite allergique perannuelle ou rhinite allergique persistante. Il a été montré que la lévocétirizine a amélioré les symptômes de la rhinite allergique de manière significative, y compris une obstruction nasale dans certaines études.

Une étude clinique d'une durée de 6 mois, incluant 551 patients adultes (comprenant 276 patients traités par lévocétirizine) souffrant de rhinite allergique persistante (symptômes présents 4 jours par semaine pendant au moins 4 semaines consécutives) et sensibilisés aux acariens et aux pollens de graminées a démontré que la lévocétirizine 5 mg était cliniquement et statistiquement plus efficace que le placebo, de manière significative, quant à l'amélioration du score total de symptômes de la rhinite allergique tout au long de la durée de l'étude, sans aucune tachyphylaxie. Pendant toute la durée de l'étude, la lévocétirizine améliorait significativement la qualité de vie des patients.

Dans le cadre d'une étude clinique contre placebo réalisée chez 166 patients présentant une urticaire chronique idiopathique, 85 patients ont été traités par placebo et 81 patients ont reçu 5 mg de lévocétirizine, une fois par jour, pendant 6 semaines. Le traitement par la lévocétirizine a diminué la sévérité de manière significative du prurit au cours de la première semaine et pendant toute la durée du traitement comparativement au placebo. La lévocétirizine a également permis une meilleure amélioration de la qualité de vie liée à l'état de santé, évaluée à l'aide de l'échelle Dermatology Life Quality Index, par rapport au placebo.

L'urticaire idiopathique chronique a été étudiée comme modèle des affections urticariennes. La libération d'histamine étant le facteur à l'origine des affections urticariennes, on s'attend à ce que la lévocétirizine soit efficace pour offrir un soulagement symptomatique des autres formes d'urticaire et de l'urticaire idiopathique chronique.

Les ECG n'ont pas montré d'effets pertinents de la lévocétirizine sur l'intervalle QT.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité pédiatriques des comprimés de lévocétirizine ont été étudiées dans deux études cliniques contrôlées par placebo, incluant des patients âgés de 6 à 12 ans, qui souffraient respectivement de rhinite allergique saisonnière et perannuelle. Dans les deux études, la lévocétirizine améliorait significativement les symptômes et augmentait la qualité de vie liée à la santé.

Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, la sécurité clinique a été établie sur la base de plusieurs études thérapeutiques à court ou à long terme :

- un essai clinique au cours duquel 29 enfants âgés entre 2 et 6 ans et présentant une rhinite allergique ont été traités par la lévocétirizine (1,25 mg, deux fois par jour) pendant 4 semaines



- un essai clinique au cours duquel 114 enfants âgés entre 1 et 5 ans et présentant une rhinite allergique ou une urticaire idiopathique chronique ont été traités par la lévocétirizine (1,25 mg, deux fois par jour) pendant 2 semaines
- un essai clinique au cours duquel 45 enfants âgés entre 6 et 11 mois et présentant une rhinite allergique ou une urticaire idiopathique chronique ont été traités par la lévocétirizine (1,25 mg, une fois par jour) pendant 2 semaines
- un essai clinique à long terme (18 mois) portant sur 255 sujets atopiques traités par la lévocétirizine et âgés entre 12 et 24 mois au moment de l'inclusion.

Le profil de sécurité était similaire à celui qui a été observé au cours des études à court terme, menées chez des enfants âgés entre 1 et 5 ans.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire et indépendante du temps et de la dose, avec une variabilité inter-individuelle faible. Le profil pharmacocinétique est le même quand on administre l'énantiomère simple ou quand on administre la cétirizine. On n'observe pas d'inversion de la chiralité au cours des processus d'absorption et d'élimination.

### Absorption

La lévocétirizine est rapidement et largement absorbée après une administration orale. Chez les adultes, les pics de concentration plasmatiques sont atteints 0,9 h après la prise. L'état d'équilibre est atteint au bout de deux jours. Les pics de concentration sont typiquement de 270 ng/ml et 308 ng/ml, respectivement après une dose unique et après des doses répétées de 5mg par jour. Le degré d'absorption est indépendant de la dose et n'est pas modifié par la nourriture, mais le pic de concentration est réduit et retardé.

### Distribution

On ne dispose pas de données relatives à la distribution tissulaire dans l'espèce humaine, pas plus qu'à propos du passage de la lévocétirizine à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez les rats et les chiens, les taux tissulaires les plus élevés sont trouvés dans le foie et les reins ; les plus faibles, dans le compartiment du SNC.

Chez les humains, la lévocétirizine se lie à 90% aux protéines plasmatiques. La distribution de la lévocétirizine est restreinte, puisque le volume de distribution est de 0,4 l/kg.

### Biotransformation

Le degré de métabolisme de la lévocétirizine dans l'espèce humaine est inférieur à 14% de la dose et on s'attend dès lors à ce que les différences résultant d'un polymorphisme génétique ou de la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques soient négligeables. Les voies métaboliques incluent l'oxydation aromatique, la N- et la O- déalkylation et la conjugaison à la taurine. Les voies de déalkylation sont principalement médiées par le CYP 3A4, tandis que l'oxydation aromatique implique des isoformes multiples et/ou non identifiés du CYP. La lévocétirizine n'a aucun effet sur les activités des isoenzymes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 à des concentrations bien supérieures aux pics obtenus après une dose orale de 5 mg.

Compte tenu de son métabolisme faible et de l'absence de potentiel d'inhibition métabolique, il est peu probable qu'il existe une interaction entre la lévocétirizine et d'autres substances, ou vice versa.

### Élimination

La demi-vie plasmatique chez les adultes est de  $7,9 \pm 1,9$  heures. La demi-vie est réduite chez les jeunes enfants.

La clairance corporelle totale apparente moyenne est de 0,63 ml/min/kg. La principale voie d'excrétion de la lévocétirizine et de ses métabolites est urinaire, représentant en moyenne 85,4% de la

dose. L'excrétion via les fèces ne représente que 12,9% de la dose. La lévocétirizine est excrétée à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

La clairance corporelle apparente de la lévocétirizine est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est dès lors recommandé d'adapter l'intervalle entre les prises d'administration de la lévocétirizine en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée et sévère. Chez les sujets anuriques souffrant de néphropathies terminales, la clairance corporelle totale est réduite d'environ 80% par rapport aux sujets normaux. La quantité de lévocétirizine éliminée au cours d'une procédure d'hémodialyse standard de 4 heures est inférieure à 10 %.

#### *Population pédiatrique*

Les données d'une étude pédiatrique de pharmacocinétique avec administration orale d'une dose unique de 5 mg de lévocétirizine chez 14 enfants âgés entre 6 et 11 ans et d'un poids corporel compris entre 20 et 40 kg montrent que la  $C_{max}$  et les valeurs d'AUC sont environ 2 fois plus élevées que celles observées chez les sujets adultes sains, lors d'une comparaison entre différentes études. La  $C_{max}$  moyenne était de 450 ng/ml, au bout d'un temps moyen de 1,2 heure, la clairance corporelle totale ajustée en fonction du poids était 30 % plus importante et la demi-vie d'élimination était 24 % plus courte au sein de cette population pédiatrique que chez les adultes. Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les enfants de moins de 6 ans. Une analyse pharmacocinétique rétrospective de population a été menée chez 323 sujets (181 enfants entre 1 et 5 ans, 18 enfants entre 6 et 11 ans et 124 adultes entre 18 et 55 ans), ayant reçu des doses uniques ou multiples de lévocétirizine, comprises entre 1,25 mg et 30 mg. Les données résultant de cette analyse ont indiqué qu'une administration de 1,25 mg, une fois par jour, chez des enfants âgés entre 6 mois et 5 ans, devrait donner des concentrations plasmatiques similaires à celles des adultes qui reçoivent 5 mg, une fois par jour.

#### *Personnes âgées*

Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles chez les sujets âgés. Suite à l'administration orale répétée de 30 mg de lévocétirizine, une fois par jour pendant 6 jours, à 9 sujets âgés (entre 65 et 74 ans), la clairance corporelle totale était environ 33 % moins importante que celle observée chez des adultes plus jeunes. La disposition de la cétirizine racémique s'est avérée dépendre de la fonction rénale plutôt que de l'âge. Cette observation serait également applicable à la lévocétirizine, dans la mesure où la lévocétirizine et la cétirizine sont toutes deux majoritairement excrétées dans les urines. La dose de lévocétirizine devrait dès lors être ajustée conformément à la fonction rénale chez les patients âgés.

#### *Sexe*

Les résultats pharmacocinétiques recueillis auprès de 77 patients (40 hommes, 37 femmes) ont été évalués pour mettre en évidence un effet potentiel lié au sexe. La demi-vie était légèrement plus courte chez les femmes ( $7,08 \pm 1,72$  h) que chez les hommes ( $8,62 \pm 1,84$  h) ; toutefois, la clairance orale ajustée en fonction du poids chez les femmes ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) semble être comparable à celle des hommes ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Les mêmes doses journalières et les mêmes intervalles entre les prises s'appliquent aux hommes et aux femmes dont la fonction rénale est normale.

#### *Origine ethnique*

L'effet de l'origine ethnique sur la lévocétirizine n'a pas été étudié. La lévocétirizine étant principalement excrétée par les reins, et compte tenu du fait qu'il n'existe aucune différence d'origine ethnique majeure concernant la clairance de la créatinine, les caractéristiques pharmacocinétiques de la lévocétirizine ne sont pas censées être différentes d'une origine ethnique à l'autre. Aucune différence liée à l'origine ethnique n'a été observée dans la cinétique de la cétirizine racémique.

### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique de la lévocétirizine chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. Les patients atteints de maladies hépatiques chroniques (cirrhose hépatocellulaire, cholestatique et biliaire) ayant reçu 10 ou 20 mg de cétirizine (forme racémique) en dose unique ont présenté une augmentation de la demi-vie de 50 %, ainsi qu'une diminution de la clairance de 40 % par rapport à des sujets sains.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'effet sur les réactions cutanées provoquées par l'histamine n'est pas corrélé avec les concentrations plasmatiques.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6 DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium (E572)

#### Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

36 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont présentés dans des plaquettes en Alu/PVC/PE/PVDC, contenues dans une boîte en carton.

Plaquettes : 6, 7, 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 ou 120 comprimés

Plaquette unidose : 30x1 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

## **8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE347505 (plaquettes Alu/PVC/PE/PVDC)

## **9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 15 septembre 2009

Date de dernier renouvellement : 25 octobre 2017

## **10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

12/2021