

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levocetirizine Teva 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 63,5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ovales, portant l'inscription en creux 'LC5' sur une face. L'autre face est lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levocetirizine Teva est indiquée pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique (y compris la rhinite allergique persistante) et l'urticaire chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

La dose quotidienne recommandée est de 5 mg (soit 1 comprimé pelliculé).

Personnes âgées

Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir «Insuffisance rénale » ci-dessous).

Insuffisance rénale

L'intervalle entre les prises doit être ajusté selon la fonction rénale (DFGe - débit de filtration glomérulaire estimé). Il convient de se référer au tableau suivant et d'ajuster la posologie selon les indications.

Ajustements posologiques pour les patients adultes présentant une altération de la fonction rénale:

Groupe	DFG (ml/min)	Posologie et fréquence
--------	--------------	------------------------

Fonction rénale normale	≥ 90	1 comprimé une fois par jour
Fonction rénale légèrement diminuée	60 – < 90	1 comprimé une fois par jour
Fonction rénale modérément diminuée	30 - < 60	1 comprimé une fois tous les 2 jours
Fonction rénale sévèrement diminuée	15 - < 30 (pas de traitement par dialyse)	1 comprimé une fois tous les 3 jours
Insuffisance rénale au stade terminal (NST)	< 15 (nécessitant un traitement par dialyse)	Contre-indiqué

Chez les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale, la posologie devra être ajustée sur une base individuelle, en tenant compte de la clairance rénale du patient ainsi que de son poids corporel. Il n'existe pas de données spécifiques pour l'enfant atteint d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une seule insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale, un ajustement de la dose est recommandé (voir «Insuffisance rénale » ci-dessus).

Population pédiatrique

Enfants de 6 à 12 ans

La posologie quotidienne recommandée est de 5 mg (soit 1 comprimé pelliculé).

Pour les enfants de 2 à 6 ans, il n'existe pas de dosage adapté pour le comprimé pelliculé. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de lévocétirizine.

Mode d'administration

Voie orale. Le comprimé pelliculé doit être avalé en entier avec une boisson et peut être pris au cours ou en-dehors des repas. Il est recommandé de prendre la dose quotidienne en une seule prise.

Durée de traitement

La rhinite allergique intermittente (symptômes ressentis pendant moins de quatre jours par semaine ou pendant moins de quatre semaines par an) doit être traitée en fonction de la pathologie et de l'historique; on peut arrêter le traitement une fois les symptômes disparus et on peut recommencer le traitement quand les symptômes réapparaissent. En cas de rhinite allergique persistante (symptômes ressentis pendant plus de quatre jours par semaine ou pendant plus de quatre semaines par an), une thérapie continue peut être proposée au patient durant la période d'exposition aux allergènes.

Il existe une expérience clinique avec l'utilisation de lévocétirizine pour des périodes de traitement d'au moins 6 mois. Dans le traitement de l'urticaire chronique et de la rhinite allergique chronique, il existe une expérience clinique avec l'utilisation de cétirizine (racémate) allant jusqu'à un an de traitement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à la cétirizine, à l'hydroxyzine, à tout autre dérivé de la pipérazine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients atteints d'insuffisance rénale en stade terminal avec un débit de filtration glomérulaire (DFG)

estimé inférieur à 15 ml/min (nécessitant un traitement par dialyse).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est recommandée en cas d'ingestion concomitante d'alcool (voir rubrique 4.5).

Des précautions doivent être prises chez les patients avec des prédispositions de rétention urinaire (p.ex. lésion de la moelle épinière, hyperplasie de la prostate) étant donné que la lévocétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.

Des précautions doivent être prises chez les patients souffrant d'épilepsie et les patients avec un risque de convulsion, car la lévocétirizine peut aggraver les crises d'épilepsie.

Les réactions aux tests allergiques sont inhibés par les antihistaminiques et une période de sevrage thérapeutique (de 3 jours) est requise avant de réaliser les tests.

Le prurit peut apparaître lors de l'arrêt du traitement par la lévocétirizine, même si ces symptômes n'étaient pas présents avant le début du traitement. Les symptômes peuvent disparaître spontanément. Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et le traitement doit être repris. Lorsque le traitement a redémarré, les symptômes devraient disparaître.

Population pédiatrique

L'utilisation du comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans, car cette forme ne permet pas une adaptation de la posologie. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de lévocétirizine.

Excipient(s)

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 ce médicament.

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

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la lévocétirizine (notamment aucune étude avec les inducteurs du CYP3A4); des études avec la forme racémique cétirizine ont démontré qu'il n'y avait pas d'interaction cliniquement pertinente (avec l'antipyrine, l'azithromycine, la cimétidine, le diazépam, l'érythromycine, le glipizide, le kétoconazole et la pseudoéphédrine). Il a été observé une légère diminution de la clairance de la cétirizine (16 %) avec de la théophylline en prises répétées (400 mg par jour en une prise), tandis que la biodisponibilité de la théophylline n'était pas modifiée par l'administration concomitante de cétirizine.

Lors d'une étude, après administration répétée de ritonavir (600 mg deux fois par jour) et de cétirizine (10 mg par jour), l'exposition à la cétirizine était augmentée d'environ 40 % tandis que la biodisponibilité du ritonavir était légèrement modifiée (-11 %) après administration concomitante de cétirizine.

La prise alimentaire concomitante ne réduit pas le degré d'absorption de la lévocétirizine, mais diminue la vitesse de son absorption.

Chez certains patients sensibles, la prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC avec la cétirizine ou avec la lévocétirizine pourrait entraîner une diminution supplémentaire de la vigilance ou des performances.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données ou une quantité limitée de données (moins de 300 résultats de grossesse) sur l'utilisation de lévocétirizine chez les femmes enceintes. Cependant, pour la cétirizine, le racémate de la lévocétirizine, une grande quantité de données (plus de 1.000 résultats de grossesse) chez les femmes enceintes n'indique pas de toxicité malformative ou fœtale/néonatale. Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de lévocétirizine peut être considérée pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement

Il a été mis en évidence que la cétirizine, le racémate de lévocétirizine, est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, l'excrétion de lévocétirizine dans le lait maternel est probable. Des effets indésirables associés à la lévocétirizine pourraient apparaître chez les nourrissons allaités. C'est pourquoi, la prudence est recommandée lors de la prescription de lévocétirizine à la femme allaitante.

Fertilité

Pour la lévocétirizine, il n'existe pas de données cliniques.

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 l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Cependant, certains patients pourraient être sujets à de la somnolence, de la fatigue ou de l'asthénie sous traitement à la lévocétirizine. C'est pourquoi les patients susceptibles de conduire un véhicule, de pratiquer des activités potentiellement dangereuses ou de manipuler une machine devront prendre en compte leur réponse au médicament.

4.8 Effets indésirables

Etudes cliniques

Adultes et adolescents de plus de 12 ans:

Au cours d'études cliniques menées chez des femmes et des hommes âgés de 12 à 71 ans, 15,1 % des patients du groupe lévocétirizine 5 mg et 11,3 % des patients du groupe placebo ont présenté au moins un effet indésirable. 91,6 % de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Dans les essais cliniques, le taux de sortie d'essai en raison d'effets indésirables a été de 1,0 % (9/935) dans le groupe lévocétirizine 5 mg et 1,8 % (14/771) dans le groupe placebo.

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

Terme préférentiel (WHOART)	Placebo (n = 771)	Lévocétirizine 5 mg (n = 935)
Céphalées	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolence	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Sécheresse buccale	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Fatigue	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

En outre, des effets indésirables tels qu'asthénie et douleurs abdominales ont été peu fréquemment observés (peu fréquent $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$).

L'incidence des effets indésirables sédatifs tels que somnolence, fatigue, asthénie a été dans l'ensemble plus fréquemment observée sous lévocétirizine 5 mg (8,1 %) qu'avec le placebo (3,1 %).

Population pédiatrique

Lors de deux études contrôlées par placebo chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 11 mois et de 1 an à moins de 6 ans, 159 sujets ont été exposés à la lévocétirizine à raison de 1,25 mg par jour pendant 2 semaines et de 1,25 mg deux fois par jour respectivement.

L'occurrence suivante des événements indésirables du médicament a été rapportée à des fréquences de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo.

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

Des études en double aveugle contrôlées par placebo ont été menées chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, au cours desquelles 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. L'occurrence suivante des événements indésirables du médicament a été rapportée à des fréquences de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo.

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

Expérience post-marketing

Les effets indésirables sont décrits selon le système de classification par organe et par fréquence basée sur l'expérience après la commercialisation. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$),

très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systems d'organes	Réaction indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	hypersensibilité, y compris choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	agressivité, agitation, hallucination, dépression, insomnie, idées suicidaires, cauchemars
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	convulsions, paresthésie, vertiges, syncope, tremblements, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	vertiges
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	troubles visuels, vision floue, crises oculogyres
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	palpitations, tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	nausées, vomissements, diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	hépatite
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	dysurie, rétention urinaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	œdème angioneurotique, éruption fixe d'origine médicamenteuse, prurit, rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	myalgie, arthralgia
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	œdème
Investigations	
Fréquence indéterminée	prise de poids, anomalie du bilan biologique hépatique

Description des effets indésirables sélectionnés

Après l'arrêt du traitement au lévocétirizine, le prurit a été rapporté.

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 - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent inclure chez l'adulte une somnolence. Chez l'enfant, un état d'agitation et de la nervosité peuvent d'abord se présenter, suivies d'une somnolence.

Prise en charge des surdosages

Il n'existe aucun antidote spécifique connu de la lévocétirizine.

En cas de surdosage, on recommande un traitement symptomatique ou de soutien. Il convient d'envisager un lavage gastrique en cas d'ingestion récente. La lévocétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques 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 périphériques H1.

Des études de liaison ont révélé que la lévocétirizine présente une forte affinité pour les récepteurs H1 humains ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). L'affinité de la lévocétirizine est 2 fois plus élevée que celle de la cétirizine ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). La lévocétirizine se dissocie des récepteurs H 1 avec une demi-vie de $115 \pm 38 \text{ min}$.

Après une administration unique, la lévocétirizine a présenté une occupation des récepteurs de 90% après 4 heures et de 57% après 24 heures.

Des études pharmacodynamiques menées sur des volontaires en bonne santé révèlent qu'à une posologie deux fois moins élevée, la lévocétirizine présente une activité comparable à celle de la cétirizine, à la fois au niveau de la peau et du nez.

Effets pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique de la lévocétirizine a été examinée dans le cadre de plusieurs essais contrôlés randomisés :

Une étude a comparé les effets de la lévocétirizine 5 mg, de la desloratadine 5 mg et d'un placebo sur les papules œdémateuses et les érythèmes induits par l'histamine (« wheal and flare »). Les traitements

par la lévocétirizine ont entraîné une réduction significative de la formation de papules œdémateuses et d'érythèmes, par rapport au placebo et à la desloratadine ; cette réduction était la plus élevée au cours des 12 premières heures et se maintenait durant 24 heures ($p < 0,001$).

Dans le cadre d'études contrôlées par placebo réalisées avec une chambre de provocation allergénique, lévocétirizine 5 mg a commencé à exercer son effet de maîtrise des symptômes induits par des pollens 1 heure après la prise du médicament.

Des études *in vitro* (chambres de Boyden et techniques des couches cellulaires) montrent que la lévocétirizine inhibe la migration transendothéliale des éosinophiles induite par l'éotaxine, à la fois via les cellules dermiques et les cellules pulmonaires. Au cours d'une étude de pharmacodynamie expérimentale menée contre placebo *in vivo* chez 14 patients (technique de chambre cutanée) 3 effets inhibiteurs principaux de la lévocétirizine 5 mg ont été mis en évidence dans les premières 6 heures de la réaction induite par une exposition aux pollens : inhibition de la libération VCAM-1, modulation de la perméabilité vasculaire et diminution du recrutement des éosinophiles.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de la lévocétirizine ont été démontrées dans plusieurs essais cliniques contrôlés par placebo, menés en double aveugle auprès de patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière, rhinite allergique apériodique ou rhinite allergique persistante. On a démontré que la lévocétirizine améliore de manière significative les symptômes de rhinite allergique, y inclus l'obstruction nasale dans certaines études.

Une étude clinique de 6 mois a été menée auprès de 551 patients adultes (y compris 276 patients traités par lévocétirizine) présentant une rhinite allergique persistante (symptômes présents 4 jours par semaine pendant au moins 4 semaines consécutives) ainsi qu'une sensibilisation aux acariens et aux pollens de graminées. Cette étude a montré que par rapport au placebo, lévocétirizine 5 mg était significativement plus efficace, sur le plan clinique et statistique, pour soulager les symptômes de rhinite allergique (score total) pendant toute la durée de l'étude, sans tachyphylaxie. Pendant toute la durée de l'étude, la lévocétirizine a amélioré de manière significative la qualité de vie des patients.

Lors d'une étude clinique contrôlée par placebo incluant 166 patients souffrant d'urticaire chronique idiopathique, 85 patients ont été traités par un placebo et 81 patients par la lévocétirizine 5 mg une fois par jour pendant six semaines. Le traitement par la lévocétirizine résultait en une diminution significative dans la sévérité du prurit sur la première semaine et sur la période totale du traitement en comparaison avec le placebo. La lévocétirizine résultait également en une nette amélioration de la qualité de vie associée à la santé comme définie par le "Dermatology Life Quality Index" en comparaison avec le placebo.

L'urticaire chronique idiopathique a été étudiée comme modèle pour les manifestations urticariennes. La libération d'histamine étant un des facteurs causals des maladies urticariennes, il est attendu que la lévocétirizine soit efficace pour apporter un soulagement des symptômes des autres manifestations urticariennes, en plus de l'urticaire chronique idiopathique.

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

Population pédiatrique

La sécurité pédiatrique et l'efficacité de la lévocétirizine sous forme de comprimés ont été étudiées lors de deux études cliniques contrôlées par placebo incluant des patients âgés de 6 à 12 ans et souffrant respectivement de rhinite allergique saisonnière et pérenne. Dans les deux études, la lévocétirizine

améliorait de manière significative les symptômes et augmentait la qualité de la vie associée à la santé.

Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, l'innocuité 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 de 2 à 6 ans et souffrant de rhinite allergique ont été traités par lévocétirizine 1,25 mg deux fois par jour pendant 4 semaines

un essai clinique au cours duquel 114 enfants âgés de 1 à 5 ans et souffrant de rhinite allergique ou d'urticaire idiopathique chronique ont été traités par lévocétirizine 1,25 mg deux fois par jour pendant 2 semaines

un essai clinique au cours duquel 45 enfants âgés de 6 à 11 mois et souffrant de rhinite allergique ou d'urticaire idiopathique chronique ont été traités par 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 lévocétirizine, âgés de 12 à 24 mois au moment de l'inclusion.

Le profil d'innocuité était similaire à celui qui a été observé dans les études à court terme menées chez des enfants âgés de 1 à 5 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire et indépendante de la dose et du moment de prise, avec une faible variabilité d'un individu à l'autre. Le profil pharmacocinétique est le même lorsque le produit est administré sous la forme d'un seul énantiomère ou sous la forme de cétirizine. Aucune inversion chirale n'apparaît au cours du processus d'absorption et d'élimination.

Absorption

Après administration par voie orale, la lévocétirizine est absorbée rapidement et en grande quantité. Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 heure après la prise. L'état d'équilibre est atteint après deux jours. Les pics plasmatiques sont généralement de 270 ng/ml et 308 ng/ml, respectivement après une prise unique de 5 mg et après une dose répétée pendant plusieurs jours à raison de 5 mg/jour. Le degré d'absorption est indépendant de la dose et non modifié par la prise simultanée de nourriture, mais le pic de concentration est réduit et retardé.

Distribution

Aucune donnée n'est disponible concernant la distribution de la lévocétirizine dans les tissus humains ni concernant le passage de la lévocétirizine à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez le rat et le chien, les taux tissulaires les plus élevés ont été relevés dans le foie et les reins, et les taux les plus faibles dans le compartiment du SNC.

Chez l'homme, la liaison de la lévocétirizine aux protéines plasmatiques est de 90%. La distribution de la lévocétirizine est restrictive, le volume de distribution s'élevant à 0,4 l/kg.

Biotransformation

Chez l'homme, moins de 14% de la dose de lévocétirizine sont métabolisés. Dès lors, on peut s'attendre à ce que les différences résultant de polymorphismes génétiques ou de prise simultanée d'inhibiteurs enzymatiques soient négligeables. Parmi les processus de métabolisation figurent l'oxydation aromatique, la N- et la O-désalkylation et la conjugaison à la taurine. Les voies de

désalkylation dépendent essentiellement du CYP 3A4, tandis que l'oxydation aromatique fait appel à des isoformes de CYP nombreuses et/ou non identifiées. À des concentrations bien supérieures aux concentrations maximales atteintes après une dose orale de 5 mg, la lévocétirizine n'a eu aucun effet sur les activités des isoenzymes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4.

Étant donné que la lévocétirizine n'est que faiblement métabolisée et qu'elle n'entraîne aucune inhibition métabolique, il est improbable que des interactions surviennent entre la lévocétirizine et d'autres substances.

Élimination

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de $7,9 \pm 1,9$ heures. La demi-vie est réduite chez le jeune enfant. La clairance apparente moyenne pour l'ensemble du corps chez l'adulte est de 0,63 ml/min/kg. La lévocétirizine et ses métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire : l'élimination urinaire représente en moyenne 85,4% de la dose. Seulement 12,9% de la dose est évacuée par voie fécale. 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. Par conséquent, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée et sévère, il est recommandé d'adapter les intervalles entre les prises (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une insuffisance rénale anurique en phase terminale, la clairance corporelle totale est réduite d'environ 80% par rapport à celle des patients normaux. La quantité de lévocétirizine éliminée au cours d'une séance classique d'hémodialyse 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 de 6 à 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 le volontaire sain adulte lors d'une comparaison entre études.

La valeur 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 des patients pédiatriques de moins de 6 ans. Une analyse pharmacocinétique rétrospective de population a été menée chez 323 sujets (181 enfants de 1 à 5 ans, 18 enfants de 6 à 11 ans, et 124 adultes de 18 à 55 ans) ayant reçu des doses uniques ou multiples de lévocétirizine de 1,25 mg à 30 mg. Les données résultant de cette analyse ont indiqué qu'une administration de 1,25 mg une fois par jour à des enfants âgés de 6 mois à 5 ans devrait donner des concentrations plasmatiques similaires à celles des adultes qui reçoivent 5 mg une fois par jour.

Patients âgés

Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles chez les sujets plus 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 jeunes adultes. La disposition de la cétirizine racémique s'est avérée dépendre plutôt de la fonction rénale que de l'âge. Cette découverte serait également applicable à la lévocétirizine, dans la mesure où la lévocétirizine et la cétirizine sont toutes deux majoritairement excrétées dans l'urine. La dose de lévocétirizine devrait dès lors être ajustée conformément à la fonction rénale chez les patients âgés.

Sexe

Les résultats pharmacocinétiques de 77 patients (40 hommes, 37 femmes) ont été évalués pour déterminer 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 quotidiennes et les mêmes intervalles posologiques s'appliquent aux hommes et aux femmes dont la fonction rénale est normale.

Race

L'effet de la race sur la lévocétirizine n'a pas été étudié. La lévocétirizine étant principalement excrétée par les reins, et aucune différence raciale notable n'existant eu égard à la clairance de la créatinine, les caractéristiques pharmacocinétiques de la lévocétirizine ne sont pas censées être différentes d'une race à l'autre. Aucune différence liée à la race 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 composé racémique de cétirizine 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/pharmacodynamie

L'effet sur les réactions cutanées provoquées par l'histamine n'est pas corrélé avec l'évolution des 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, toxicité pour la reproduction et le développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Silice colloïdal anhydre
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage :

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en oPA/Al/PVC/Al

Présentations :

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

Plaquettes unidoses contenant : 30x1 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE348345

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02/10/2009

Date de dernier renouvellement : 23/03/2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2023

Date d'approbation du texte : 12/2023