

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levocetirizin AB 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).

Excipients à effet notable: chaque comprimé pelliculé contient 64,0 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, biconvexes, portant l'inscription « L9CZ » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levocetirizin AB est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et l'urticaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

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

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale:

L'intervalle entre les prises doit être individualisé selon la fonction rénale. Se référer au tableau ci-après et ajuster la dose comme indiquée (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate ou débit de filtration glomérulaire estimé).

Adaptations posologiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale:

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie et fréquence
--------	-------------------------------------	------------------------

Fonction rénale normale	≥ 90	Un comprimé par jour
Fonction rénale légèrement diminuée	60 – < 90	Un comprimé par jour
Fonction rénale modérément diminuée	30 - < 60	Un comprimé une fois tous les deux jours
Fonction rénale sévèrement diminuée	15 - < 30 (ne nécessitant pas de dialyse)	Un comprimé une fois tous les trois jours
Insuffisance rénale terminale (IRT)	< 15 (nécessitant un traitement par dialyse)	Contre-indiqué

Chez les enfants souffrant d'une insuffisance rénale, la posologie sera ajustée individuellement en tenant compte de la clairance rénale du patient et de son poids corporel. Il n'y a pas de données spécifiques chez les enfants atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique isolée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale, un ajustement de la dose est recommandé (voir rubrique « insuffisance rénale » ci-dessus).

Population pédiatrique

Enfants de 6 à 12 ans :

La dose quotidienne recommandée est 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 forme pédiatrique de lévocétirizine.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale, avalés entiers avec une boisson et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de prendre la dose quotidienne en une seule prise.

Durée du traitement

La rhinite allergique intermittente (définie par des symptômes ressentis pendant moins de quatre jours par semaine ou pendant moins de quatre semaines par an) sera 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 ou aux autres dérivés de la pipérazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients atteints d'insuffisance rénale terminale avec un débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) 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 (par 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 étant donné que la lévocétirizine peut causer une aggravation des crises.

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

Des cas de prurit peuvent apparaître 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 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 forme pédiatrique de lévocétirizine.

Excipient

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 réalisée avec la lévocétirizine (en particulier, aucune étude avec les inducteurs du CYP3A4) ; les études réalisées avec la racémate (la cétirizine) ont démontré qu'il n'y avait pas d'interactions cliniques pertinentes (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%) avec la théophylline administrée de façon répétée (400 mg par jour en une prise) a été observée, 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 a été augmenté d'environ 40% tandis que la biodisponibilité du ritonavir était légèrement modifiée (-11%) après administration concomitante de cétirizine.

Le taux d'absorption de la lévocétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que sa vitesse d'absorption soit réduite.

Chez les patients sensibles la prise concomitante de cétirizine ou de lévocétirizine avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) pourrait entraîner une diminution supplémentaire de la vigilance ou des performances.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune ou très peu de données sont disponibles sur l'utilisation de lévocétirizine au cours de la grossesse (moins de 300 cas de grossesse). Cependant, pour la cétirizine (forme racémique de la lévocétirizine), les données disponibles sont nombreuses (plus de 1 000 cas de grossesse) et n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou de toxicité foeto-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 et le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de lévocétirizine peut être envisagée au cours de 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 la capacité 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

Essais cliniques

Adultes et adolescents à partir 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'évènements indésirables a été de 1,0% (9/935 patients) dans le groupe lévocétirizine 5 mg et de 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 rapportés sous lévocétirizine 5 mg ou placebo, avec une incidence de 1% ou plus (fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$), ont été les suivants :

Termes conventionnels (WHO-ART)	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, effets indésirables tels qu'asthénie et douleur abdominale ont été peu fréquemment observés (peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$). L'incidence des effets indésirables sédatifs tels que somnolence, fatigue et asthénie ont été observés dans l'ensemble plus fréquemment sous lévocétirizine 5 mg (8,1%) que sous 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'incidence suivante des événements indésirables du médicament a été rapportée à des fréquences de 1% ou plus sous lévocétirizine ou placebo.

Classes de systèmes d'organes et termes conventionnels	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'incidence suivante des effets indésirables du médicament a été rapportée à des fréquences de 1% ou plus sous lévocétirizine ou placebo.

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

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont classés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Très fréquent ($< 1/10$)	Fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Très rare ($< 1/10000$)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire						hypersensibilité, y compris choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition						augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques						agressivité, agitation, hallucination, dépression, insomnie, idées suicidaires, cauchemars
Affections du système nerveux						convulsions, paresthésie,

						sensations vertigineuses, syncope, tremblements, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe						vertige
Affections oculaires						troubles visuels, vision trouble oculogyration
Affections cardiaques						Palpitations, tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux						dyspnée
Affectations 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						œdème angioneurotique, érythème pigmenté fixe, prurit, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques						myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						œdème
Investigations						prise de poids, anomalie du bilan hépatique

Description de certains effets indésirables

Des cas de prurit ont été rapportés après l'arrêt du traitement par 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmops.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmops.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure chez l'adulte, une somnolence. Chez l'enfant, un état d'agitation et de nervosité peuvent initialement se produire suivi d'une somnolence.

Conduite à tenir en cas de surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

La lévocétirizine, le R-énantiomère de la cétirizine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H₁ périphériques.

Les études de liaison ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs humains H₁ (K_i = 3,2 nmol/l). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine (K_i = 6,3 nmol/l).

La lévocétirizine se dissocie des récepteurs H₁ avec une demi-vie de 115 ± 38 min. Après une administration unique, la lévocétirizine montre une occupation des récepteurs de 90% à 4 heures et de 57% à 24 heures.

Les études de pharmacodynamie menées chez des volontaires sains ont démontré, qu'à une posologie réduite de moitié, la lévocétirizine a une activité comparable à celle de la cétirizine, tant au niveau de la peau que du nez.

Effets pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique de la lévocétirizine a été étudiée dans des études randomisées contrôlées :

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 à la lévocétirizine entraînait une diminution significative de la formation de l'érythème et la papule, qui était la plus importante dans les 12 premières heures et perdurait 24 heures, (p<0,001) compare au placebo et a la desloratadine.

Le début de l'effet de la levocetirizine 5 mg dans le contrôle des symptômes induits par le pollen a été observé 1 heure après la prise du médicament lors d'études placebo contrôlées dans le modèle du challenge aux allergènes dans une chambre à environnement contrôlé.

Les études *in vitro* (techniques de la chambre de Boyden et des couches cellulaires) ont mis en évidence l'inhibition par la lévocétirizine de la migration transendothéliale des éosinophiles induite par l'éotaxine tant au niveau des cellules dermiques que des cellules pulmonaires.

Une étude pharmacodynamique expérimentale *in vivo* (technique de la chambre cutanée) chez 14 patients adultes a mis en évidence 3 effets inhibiteurs majeurs de la lévocétirizine 5 mg durant les 6 premières heures de la réaction induite par le pollen, compare au placebo: inhibition de la libération 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 insu et placebo contrôlé, chez des patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière perannuelle ou persistante. On a démontré dans certaines études que la lévocétirizine améliore de manière significative les symptômes de rhinite allergique, y inclus l'obstruction nasale.

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 une étude clinique contrôlée par placebo, incluant 166 patients souffrant d'urticaire idiopathique chronique, 85 patients ont été traités par placebo et 81, par lévocétirizine 5 mg une fois par jour pendant six semaines. Le traitement par lévocétirizine entraînait une diminution significative de la sévérité du prurit au cours de la première semaine et pendant toute la période de traitement, par rapport au placebo. La lévocétirizine entraînait également une amélioration plus importante de la qualité de vie liée à la santé, par rapport au placebo, comme l'a montré le Dermatology Life Quality Index.

L'urticaire idiopathique chronique a été étudiée comme modèle des manifestations urticariennes. La libération d'histamine étant le facteur à l'origine des manifestations urticariennes, l'efficacité de la lévocétirizine dans le traitement symptomatique de l'urticaire idiopathique chronique peut être extrapolée aux autres formes d'urticaire.

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

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité pédiatriques de la lévocétirizine sous forme de comprimés ont été étudiées au cours de deux études cliniques placebo contrôlées chez des enfants de 6 à 12 ans présentant une rhinite allergique soit saisonnière soit perannuelle. Dans les deux études, la lévocétirizine a significativement amélioré 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 temps, avec une variabilité inter-individuelle faible. Le profil pharmacocinétique est le même quand on administre l'énantiomère ou la cétirizine. Aucune inversion de la chiralité n'intervient au cours des processus d'absorption et d'élimination.

Absorption

La lévocétirizine est rapidement et largement absorbée après une administration orale. Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 h après la prise. L'état d'équilibre est atteint après 2 jours. Les concentrations plasmatiques maximales sont de 270 ng/ml et 308 ng/ml après administration, respectivement, d'une dose unique de 5 mg et de doses répétées de 5 mg une fois par jour. Le degré d'absorption est indépendant de la dose et n'est pas modifié par les aliments, mais les concentrations maximales sont réduites et retardées.

Distribution

Aucune donnée concernant la distribution tissulaire ou le passage de la barrière hémato-encéphalique n'est disponible chez l'homme. Chez les rats et les chiens, les taux tissulaires les plus élevés se retrouvent dans le foie et les reins et les taux les plus faibles au niveau du système nerveux central.

Chez l'être humain, la lévocétirizine est liée à 90% aux protéines plasmatiques. La distribution de la lévocétirizine est restreinte, puisque son 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 absorbée. Par conséquent, les différences résultant d'un polymorphisme génétique ou de la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques sont considérées comme négligeables. La voie métabolique consiste en une oxydation aromatique, une N- et O- déalkylation et une 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 nettement supérieures à celles atteintes après l'administration orale d'une dose de 5 mg.

En raison de sa faible métabolisation et de l'absence d'un pouvoir inhibiteur du métabolisme, l'interaction de la lévocétirizine avec d'autres substances, ou vice-versa, est peu probable.

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'ajuster la fréquence d'administration de la lévocétirizine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2). Chez les sujets anuriques atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, la clairance corporelle totale est réduite d'environ 80% comparativement à celle d'un sujet normal. 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 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.

Sujets âgés

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 jeunes adultes. La biodisponibilité de la cétirizine racémique s'est avérée dépendre plutôt de la fonction rénale 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 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 fréquences d'administration 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 étudiée. La lévocétirizine étant principalement excrétée par les reins, et aucune différence d'origine ethnique 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 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 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/pharmacodynamique

L'effet sur les réactions cutanées induites par l'histamine est déphasé par rapport aux 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, des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

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 d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVDC/Al ou plaquettes oPA/Al/PVC/Al

Présentations :

Plaquettes de 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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Levocetirizin AB 5 mg (plaquettes oPA/Al/PVC/Al) : BE347794

Levocetirizin AB 5 mg (plaquettes PVC/PVDC/Al) : BE347803

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

Date de première autorisation : 21/09/2009

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 09/2024

Date d'approbation du texte : 01/2025