

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xyzall 5 mg/ml, solution buvable en gouttes

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml (correspondant à 20 gouttes) contient 5 mg de dichlorhydrate de lévocétirizine.

### Excipients à effet notoire :

0,3375 mg de parahydroxybenzoate de méthyle/ml

0,0375 mg de parahydroxybenzoate de propyle/ml

350 mg de propylène glycol/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes.

Solution claire, incolore à légèrement jaune brunâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Xyzall 5 mg/ml, solution buvable en gouttes est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique (y compris la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 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 (20 gouttes).

#### *Sujets âgés*

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

#### *Insuffisance rénale*

L'intervalle entre les prises doit être individualisé sur base de la fonction rénale (DFG - débit de filtration glomérulaire estimé). Se référer au tableau ci-après et ajuster la dose comme indiquée.

Adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale:

Groupe	DFG (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 90	5 mg une fois par jour
Fonction rénale légèrement diminuée	60 – < 90	5 mg une fois par jour
Fonction rénale modérément diminuée	30 – < 60	5 mg une fois tous les 2 jours

diminuée

Fonction rénale sévèrement diminuée 15 - < 30 (ne nécessitant pas de 5 mg une fois tous les 3 jours traitement par dialyse)

Insuffisance rénale au stade < 15 (nécessitant un traitement par dialyse) Contre-indiqué terminal (IRCT)

---

Chez l'enfant souffrant d'une insuffisance rénale, la posologie sera adaptée individuellement en tenant compte de la clairance rénale du patient et de son poids corporel. Il n'existe pas de données spécifiques pour l'enfant atteint 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 « Insuffisance rénale » ci-dessus).

#### *Population pédiatrique*

Enfants de 6 à 12 ans:

La dose quotidienne recommandée est de 5 mg (20 gouttes).

Enfants de 2 à 6 ans:

La dose quotidienne recommandée est de 2,5 mg, à administrer en deux prises de 1,25 mg (5 gouttes deux fois par jour).

Même si certaines données cliniques sont disponibles chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2), ces données ne suffisent pas à justifier l'administration de lévocétirizine à des nourrissons et à des enfants en bas âge de moins de 2 ans (voir aussi rubrique 4.4).

#### Mode d'administration

Les gouttes doivent être administrées par voie orale, à l'aide d'une cuillère ou diluées dans de l'eau.

En cas de dilution, particulièrement en vue de l'administration à des enfants, une attention spéciale sera apportée au volume d'eau ajouté aux gouttes. Il devra être adapté à la quantité que le patient est capable d'avaler. La solution sera prise immédiatement après avoir été diluée.

Le comptage des gouttes se fera en tenant le flacon verticalement (tête vers le bas).

Lorsque l'écoulement s'interrompt et si le nombre correct de gouttes n'a pas été obtenu, retourner le flacon à l'endroit, puis le retourner à nouveau, la tête en bas, et poursuivre le comptage.

Les gouttes peuvent être administrées avec ou sans aliments.

#### Durée du 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, aux autres dérivés de la pipérazine ou à l'un des autres 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).

Xyzall contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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.

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.

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

Même si certaines données cliniques sont disponibles chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2), ces données ne suffisent pas à justifier l'administration de lévocétirizine à des nourrissons et à des enfants en bas âge de moins de 2 ans.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **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 aucunes études avec les inducteurs du CYP 3A4). Des études réalisées avec le 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 disposition 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 augmentée 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 SNC pourrait entraîner une diminution supplémentaire 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, le racémate de 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 effectuées chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de lévocétirizine peut être envisagée 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 des véhicules 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 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'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  $< 1/10$ ) dans le groupe lévocétirizine 5 mg ou placebo:

<b>Terme (WHOART) préférentiel</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%)
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 et 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'incidence suivante des événements indésirables du médicament a été rapportée 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%)

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.

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

Tel qu'indiqué aux rubriques 4.2 et 4.4, veuillez noter que même si les données cliniques présentées dans cette section sont disponibles pour des enfants âgés de 6 mois à 12 ans, nous ne disposons cependant pas de données suffisantes pour justifier l'administration du produit à des nourrissons ou des enfants en bas âge de moins de 2 ans.

#### Expérience depuis la commercialisation

Les effets indésirables basés sur l'expérience depuis la commercialisation sont décrits selon le système de classification par organe et par fréquence.

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).

- 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, idée suicidaire, cauchemar
- 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, arthralgie
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration:  
Fréquence indéterminée: œdème
- Investigations:  
Fréquence indéterminée: prise de poids, anomalie des tests de la fonction hépatique

Le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

#### 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:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---------------------------------------	---

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire:

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

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

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antihistaminiques 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 périphériques H<sub>1</sub>.

Des études de liaison ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs humains H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). La lévocétirizine se dissocie des récepteurs H<sub>1</sub> avec une demi-vie de 115 ± 38 min.

Après une administration simple, la lévocétirizine montre une occupation des récepteurs de 90% à 4 heures et de 57% à 24 heures.

Des études de pharmacodynamie 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 les études randomisées et contrôlées.

Lors d'une étude comparant les effets de la lévocétirizine 5 mg, la desloratadine 5 mg et le placebo sur la réaction érythématopapuleuse induite par l'histamine, le traitement à la lévocétirizine résultait en 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) comparé au placebo et à la desloratadine.

Le début de l'effet de la lévocétirizine 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.

Des 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, comparé au placebo: inhibition de la libération VCAM-1, modulation de la perméabilité vasculaire et diminution du recrutement en éosinophiles.

#### Efficacité et sécurité clinique

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, pérenne 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 de 6 mois chez 551 patients adultes (comprenant 276 patients traités avec la 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 des symptômes de la rhinite allergique pendant toute la durée de l'étude, sans aucune tachyphylaxie. Pendant toute la durée de l'étude, la lévocétirizine a montré une amélioration significative de 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 de la sévérité du prurit sur la première semaine et sur la période totale du traitement en comparaison du 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 placebo contrôlées 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**

Le profil pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire et indépendant du temps et de la dose avec une faible variabilité inter-individuelle. Le profil pharmacocinétique est le même quand on administre l'énantiomère simple 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 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 le rat et le chien, 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 chez l'homme 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. Le CYP 3A4 intervient principalement dans les déalkylations, tandis que les oxydations aromatiques impliquent des isoformes CYP multiples et/ou non identifiés. La lévocétirizine n'a pas d'effet sur l'activité 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

Chez l'adulte, la demi-vie plasmatique est de 7,9 ± 1,9 heures. La demi-vie est réduite chez le jeune enfant. La clairance corporelle totale apparente moyenne chez l'adulte est de 0,63 ml/min/kg. La principale voie d'élimination de la lévocétirizine et des métabolites est urinaire, représentant en moyenne 85,4% de la dose. L'élimination par voie fécale 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 par conséquent 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 patients 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 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.

### *Sujets 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 ( $7,08 \pm 1,72$  heures) que chez les hommes ( $8,62 \pm 1,84$  heures); 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.

### *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 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 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.

### Relation 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 et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acétate de sodium trihydraté  
Acide acétique  
Propylène glycol  
Glycérol à 85%  
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)  
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)  
Saccharine sodique  
Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

Après la première ouverture: 3 mois

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

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

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

Flacon en verre brun (Ph. Eur. Type III) muni d'un compte-gouttes en polyéthylène naturel de faible densité et fermé à l'aide d'un bouchon de sécurité enfant blanc en polypropylène.

Présentations: 10 ml, 15 ml et 20 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE279307

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 23 Janvier 2006  
Date de dernier renouvellement: 19 Janvier 2015

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

07/2022