

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**LEVOCETIRIZINE VIATRIS 5 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 60,8 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans, il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de lévocétirizine.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

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

#### Population pédiatrique

##### **Population pédiatrique âgée de 6 à 12 ans :**

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

##### **Population pédiatrique âgée de moins de 6 ans :**

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, la formulation en comprimé pelliculé ne permet pas d'ajustement de la posologie. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de lévocétirizine pour le groupe des 2 à 5 ans.

Seules quelques données existent concernant l'administration de lévocétirizine chez la population pédiatrique âgée de moins de 6 ans. Ainsi, l'administration de lévocétirizine sous toutes ses formes chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans n'est pas

recommandée.

### **Sujets âgés :**

Il est recommandé d'ajuster la posologie chez les patients âgés souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir « Insuffisance rénale » ci-dessous).

### **Insuffisance rénale :**

L'intervalle entre 2 prises doit être ajusté en fonction de la fonction rénale (DFG - Débit de filtration glomérulaire). Se référer au tableau ci-dessous et adapter la posologie de la façon indiquée.

### **Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal adulte :**

<b>Groupe</b>	<b>DFG (ml/min)</b>	<b>Dose et fréquence d'administration</b>
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 (ne nécessitant pas de traitement par dialyse)	1 comprimé une fois tous les 3 jours
Insuffisance rénale en stade terminal (IRCT) - Patients dialysés	< 15	Contre-indiqué

Chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale, la posologie devra être ajustée individuellement en tenant compte de la clairance rénale du patient, de son âge et de son poids corporel. On ne dispose d'aucune donnée spécifique sur les enfants atteints d'insuffisance rénale.

### **Insuffisance hépatique :**

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

### **Durée de traitement**

La rhinite allergique intermittente (définie par la présence de symptômes moins de 4 jours par semaine ou pendant moins de 4 semaines par an) sera traitée en fonction de la pathologie et de son historique ; le traitement peut être arrêté avec la disparition des symptômes et repris à leur réapparition. En cas de rhinite allergique persistante (définie par la survenue de symptômes pendant plus de 4 jours par semaine ou persistant plus de 4 semaines par an), un traitement continu peut être proposé au patient pendant la période d'exposition aux allergènes.

L'expérience clinique est de 6 mois de traitement avec la formulation en comprimé pelliculé à 5 mg de lévocétirizine. Avec la forme racémique (cétirizine), il existe une expérience clinique allant jusqu'à un an de traitement pour l'urticaire chronique et la rhinite allergique chronique.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

Le comprimé pelliculé doit être pris par voie orale, avalé entier, avec une boisson au cours ou en dehors des repas.

Il est recommandé de prendre la posologie quotidienne en une seule prise.

### **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 d'alcool (voir rubrique 4.5).

La prudence est recommandée chez patients atteints d'épilepsie et les patients présentant un risque de convulsions parce que la lévocétirizine peut aggraver les crises.

La prudence est recommandée chez les patients présentant des facteurs de prédisposition à une rétention urinaire (par ex., lésion médullaire, hyperplasie prostatique) parce que la lévocétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.

Les réponses aux tests allergiques cutanés sont inhibées par les antihistaminiques et une période de wash-out (3 jours) est nécessaire avant de les exécuter.

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 peuvent nécessiter une reprise du traitement. Les symptômes doivent disparaître lors de la reprise du traitement.

### **Population pédiatrique**

L'utilisation du comprimé de lévocétirizine n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans car la division des comprimés pour obtenir une dose moindre n'est pas possible et la forme comprimé n'est généralement pas recommandée chez les jeunes enfants. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de lévocétirizine chez les enfants entre 2 et 5 ans. En raison du peu de données concernant les enfants de moins de 6 ans, la lévocétirizine sous toutes ses formes n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Excipients**

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou 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, pas d'étude avec les inducteurs du CYP3A4). Les études réalisées avec la cétirizine (forme racémique) n'ont révélé aucune interaction cliniquement pertinente (avec l'antipyrine, la pseudoéphédrine, la cimétidine, le kétoconazole, l'érythromycine, l'azithromycine, le glipizide et le diazépam). Il a été observé une légère diminution de la clairance de la cétirizine (16 %) avec la théophylline en prises répétées (400 mg par jour en une prise), tandis que la biodisponibilité de la théophylline n'est pas modifiée par une administration concomitante de cétirizine.

Dans une étude d'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 %, et la biodisponibilité du ritonavir a été légèrement affectée (-11 %) par l'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 1 000 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 humain. Par conséquent, l'excrétion de lévocétirizine dans le lait maternel humain 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 des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, somnolence, fatigue et asthénie ont été décrits chez certains patients traités par lévocétirizine. Par conséquent, les patients susceptibles de conduire un véhicule, ou de manipuler un outil ou une machine potentiellement dangereuse, devront évaluer au préalable leur réponse au traitement.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Études 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'événements 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, l'incidence d'effets indésirables enregistrés à des fréquences de 1 % ou plus (fréquent : ? 1/100 ; < 1/10) sous lévocétirizine 5 mg ou sous placebo est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Terme privilégié (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 %)

D'autres effets indésirables tels qu'asthénie et douleur abdominale ont été rarement observés (compris entre 1/1 000 et 1/100).

Un effet sédatif se manifestant notamment par une somnolence, une fatigue ou une asthénie a été observé dans l'ensemble plus fréquemment sous lévocétirizine 5 mg (8,1 %) qu'avec le placebo (3,1 %).

### **Population pédiatrique**

Des études en double aveugle et contrôlées par placebo ont été effectuées sur des patients pédiatriques âgés de 6 à 11 mois et de 1 an à moins de 6 ans, 159 enfants ont été exposés respectivement à 1,25 mg de lévocétirizine par jour pendant 2 semaines et à 1,25 mg deux fois par jour. Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1 % dans les groupes lévocétirizine ou placebo :

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

Des études en double aveugle et contrôlées par placebo ont été effectuées sur 243 enfants âgés de 6 - 12 ans exposés à 5 mg de lévocétirizine par jour pendant diverses durées, à savoir moins d'1 semaine à 13 semaines. Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1% dans les groupes lévocétirizine ou placebo :

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

### **Données de pharmacovigilance**

Les effets indésirables selon les données de pharmacovigilance sont classés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies selon la convention

suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) ; rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire						Hypersensibilité, notamment anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques						Hallucinations, dépression, insomnie, agressivité, agitation, idées suicidaires, cauchemar
Affections du système nerveux						Paresthésie, vertiges, syncope, tremblements, dysgueusie, convulsions
Affections oculaires						Vision brouillée, troubles de la vision, crises oculogyres
Affections de l'oreille et du labyrinthe						Vertiges
Affections cardiaques						Tachycardie, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						Dyspnée
Affections gastro-intestinales						Vomissements, nausées, diarrhée
Affections hépatobiliaires						Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						Angio?dème, érythème pigmenté fixe, prurit, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques						Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires						Dysurie, rétention urinaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration						?dème
Investigations						Augmentation du poids, anomalies du bilan biologique 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## 4.9. Surdosage

### Symptômes

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

### Traitement du 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 : antihistaminique à usage systémique, dérivé de la pipérazine, code ATC : R06AE09.**

### Mécanisme d'action

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

### Effets pharmacodynamiques

Des études de liaison aux récepteurs ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs humains H1 ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). La demi-vie de dissociation de la lévocétirizine des récepteurs H1 est de  $115 \pm 38 \text{ min}$ . Le taux de fixation aux récepteurs après administration d'une dose

unique est de 90 % à la 4<sup>e</sup> heure et 57 % à 24 heures.

Les études de pharmacodynamie menées chez le volontaire sain ont montré une activité comparable entre la cétirizine et la lévocétirizine administrée à demi-dose, tant au niveau de la peau que du nez.

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

Une étude a comparé les effets de la lévocétirizine 5 mg, la desloratadine 5 mg et un placebo, sur la réaction érythémato-papuleuse induite à l'histamine. Le traitement par lévocétirizine a significativement réduit papules et érythème ( $p < 0,001$ ) avec une intensité maximale dans les 12 premières heures et maintenue pendant 24 h, comparativement à la desloratadine et au placebo.

Dans une étude contrôlée contre placebo en chambre d'exposition pollinique, le délai d'action sur les symptômes a été de 1 heure après administration de 5 mg de lévocétirizine.

Les études menées in vitro (chambre de Boyden et technique sur culture cellulaire) ont mis en évidence un effet inhibiteur de la lévocétirizine in vitro sur la migration transendothéliale des éosinophiles induite par l'éotaxine à travers des cellules dermiques et bronchiques. Au cours d'une étude de pharmacodynamie expérimentale menée in vivo chez 14 patients (technique de chambre cutanée), trois 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 par rapport au placebo : inhibition de la libération de 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 au cours de plusieurs études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, chez des patients présentant une rhinite allergique saisonnière, perannuelle ou persistante. La lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes de la rhinite allergique, y compris l'obstruction nasale dans certaines études.

Une étude clinique réalisée sur 6 mois chez 551 patients adultes (dont 276 patients traités par lévocétirizine) présentant une 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 sur l'amélioration du score symptomatique global de la rhinite allergique sur toute la durée de l'étude, sans tachyphylaxie. Pendant toute la durée de l'étude, la lévocétirizine a significativement amélioré la qualité de vie des patients.

### **Population pédiatrique**

L'efficacité et la sécurité chez l'enfant de la lévocétirizine sous forme comprimé ont été démontrées au cours de deux études cliniques contrôlées contre placebo chez des patients de 6 à 12 ans présentant une rhinite allergique soit saisonnière soit perannuelle. Dans les deux études, le traitement par lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes et la qualité de vie liée à l'état de santé.

La sécurité clinique chez l'enfant âgé de moins de 6 ans a été établie par plusieurs études thérapeutiques de courte et de longue durée :

- une étude clinique dans laquelle 29 enfants âgés de 2 à 6 ans avec rhinite allergique étaient traités avec 1,25 mg de lévocétirizine deux fois par jour pendant 4 semaines ;
- une étude clinique dans laquelle 114 enfants âgés de 1 à 5 ans avec rhinite allergique ou urticaire chronique idiopathique étaient traités avec 1,25 mg de lévocétirizine deux fois par

jour pendant 2 semaines ;

- une étude clinique dans laquelle 45 enfants âgés de 6 à 11 mois avec rhinite allergique ou urticaire chronique idiopathique étaient traités avec 1,25 mg de lévocétirizine une fois par jour pendant 2 semaines ;
- une étude clinique de longue durée (18 mois) avec administration de lévocétirizine à 255 sujets atopiques âgés de 12 à 24 mois au moment de l'inclusion.

Le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études de courte durée menées sur des enfants âgés de 1 à 5 ans.

Dans une étude clinique contrôlée contre placebo réalisée chez 166 patients présentant une urticaire chronique idiopathique, 85 patients ont été traités par placebo et 81 patients ont été traités par 5 mg de lévocétirizine une fois par jour pendant 6 semaines. Le traitement par lévocétirizine a significativement diminué la sévérité du prurit au cours de la première semaine et pendant toute la durée du traitement comparativement au placebo.

La mesure de la qualité de vie sur l'échelle, Dermatology Quality of Life Index, a montré un effet significativement supérieur de la lévocétirizine par rapport au placebo.

L'urticaire chronique idiopathique a été étudiée comme un modèle clinique des manifestations urticariennes. La libération d'histamine étant le facteur déclenchant inducteur de manifestations cutanées urticariennes, l'efficacité en traitement symptomatique de la lévocétirizine peut être extrapolée aux autres formes d'urticaire, outre l'urticaire chronique idiopathique.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire ou indépendante du temps et de la dose, avec une faible variabilité interindividuelle. Les profils pharmacocinétiques de l'énantiomère ou de la cétirizine sont identiques. Aucune conversion chirale n'intervient au cours des processus d'absorption et d'élimination.

### **Absorption**

La lévocétirizine est rapidement et largement absorbée après l'administration orale. Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 heure 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 par jour. Le taux d'absorption est indépendant de la dose et n'est pas modifié par la prise alimentaire. Cependant, celle-ci entraîne une diminution et un retard du pic de concentrations.

### **Distribution**

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme concernant la diffusion tissulaire ou le passage de la barrière hémato-encéphalique de la lévocétirizine. Chez le rat et le chien, les plus fortes concentrations tissulaires ont été retrouvées au niveau du foie et des reins, les plus faibles au niveau du système nerveux central.

Chez l'Homme, 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**

Chez l'Homme, la fraction de lévocétirizine métabolisée est inférieure à 14 % de la dose. Par conséquent, les différences résultant d'un polymorphisme génétique ou de la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques sont considérées comme négligeables. Les voies métaboliques comprennent l'oxydation aromatique, la N et O- désalkylation et la conjugaison taurine. Les voies de désalkylation impliquent en premier lieu le CYP 3A4, l'oxydation aromatique implique des isoformes multiples et/ou non identifiées des isoformes du CYP. 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 de potentiel 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  $7,9 \pm 1,9$  heure. La clairance corporelle totale apparente moyenne est de 0,63 ml/min/kg. La principale voie d'élimination de la lévocétirizine et de ses 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.

## **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 en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Chez les patients anuriques atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, la clairance corporelle totale est réduite d'environ 80 % par rapport 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 %.

## **Insuffisance hépatique**

Les paramètres pharmacocinétiques de la lévocétirizine chez les patients avec insuffisance hépatique n'ont pas été étudiés. Les patients présentant une maladie hépatique chronique (hépatocellulaire, cholestatique, cirrhose biliaire) recevant une dose unique de 10 ou 20 mg du racémique, la cétirizine, présentent une augmentation de 50 % de la demi-vie et une diminution de 40 % de la clairance, par rapport aux sujets sains

## **Population pédiatrique**

Les données d'une étude pharmacocinétique pédiatrique avec administration orale d'une dose unique de 5 mg de lévocétirizine à 14 enfants âgés de 6 à 11 ans et d'un poids corporel de 20 à 40 kg montrent que les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC sont environ 2 fois plus élevées que celles observées chez les sujets adultes sains dans une étude croisée comparative. La  $C_{max}$  moyenne est de 450 ng/ml et apparaît après un temps moyen de 1,2 heure ; la clairance corporelle totale pondérée pour le poids est 30 % plus grande et la demi-vie d'élimination est 24 % plus courte dans cette population pédiatrique que chez l'adulte. On ne dispose pas d'études pharmacocinétiques dédiées menées sur des patients pédiatriques de moins de 6 ans. Une analyse pharmacocinétique rétrospective de population a porté sur 323 sujets (181 enfants de 1 à 5 ans, 18 enfants de 6 à 11 ans et 124 adultes de 18 à 55 ans) qui avaient reçu une dose unique ou des doses répétées de 1,25 à 3 mg de lévocétirizine. Les données issues de cette analyse ont montré que l'administration de 1,25 mg une fois par jour aux enfants âgés de 6 mois à 5 ans induirait des concentrations plasmatiques similaires à celles des adultes traités avec 5

mg une fois par jour.

## **Sujets âgés**

Les données pharmacocinétiques pour les sujets âgés sont limitées. Après administration orale répétée de 30 mg de lévocétirizine une fois par jour pendant 6 jours chez 9 sujets âgés (65 - 74 ans), la clairance corporelle totale est environ 33 % inférieure à celle des jeunes adultes. La disponibilité du racémique, la cétirizine, dépend de la fonction rénale plutôt que de l'âge. Ce résultat s'applique également à la lévocétirizine puisque la lévocétirizine et la cétirizine sont toutes deux principalement éliminées par voie urinaire. La posologie de lévocétirizine doit donc être ajustée chez les patients âgés en fonction de leur fonction rénale.

## **Genre**

Les résultats pharmacocinétiques de 77 patients (40 hommes, 37 femmes) ont été étudiés pour évaluer l'influence du genre. La demi-vie est légèrement plus courte chez la femme (7,08 ±1,72 h) que chez l'homme (8,62 ±1,84 h) ; après ajustement pour le poids corporel, la clairance après administration orale chez la femme (0,67 ±0,16 ml/min/kg) est cependant similaire à celle observée chez l'homme (0,59 ±0,12 ml/min/kg). Les mêmes doses quotidiennes et intervalles entre les prises sont applicables aux hommes et aux femmes dont la fonction rénale est normale.

## **Type ethnique**

L'effet du type ethnique sur la lévocétirizine n'a pas été étudié. La lévocétirizine est éliminée principalement par excrétion rénale et il n'y a pas de différences ethniques importantes quant à la clairance de la créatinine ; les paramètres pharmacocinétiques ne devraient pas différer en fonction du type ethnique. On n'a pas observé de différences ethniques des paramètres pharmacocinétiques pour le racémique, la cétirizine.

## **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique**

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

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

## **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**

#### **Noyau du comprimé :**

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium (E572).

#### **Pelliculage du comprimé :**

Hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400.

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

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

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

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

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) ou plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

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 et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**VIATRIS SANTE**

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 398 566 3 6 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 398 568 6 5 : 15 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 398 569 2 6 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 398 570 0 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 398 571 7 6 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 398 572 3 7 : 15 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 398 574 6 6 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 398 575 2 7 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II.