ANSM - Mis à jour le : 05/04/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOCETIRIZINE TEVA 5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de dichlorhydrate de lévocétirizine

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 63,5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blanc à blanc cassé, de forme ovale, gravés « LC5 » sur une face, l'autre face étant lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LEVOCETIRIZINE TEVA est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :

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

Sujets âgés

Un ajustement de la dose est recommandé chez le sujet âgé s'il présente une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique « Insuffisance rénale » ci-dessous).

Insuffisance rénale :

L'intervalle entre les prises doit être ajusté selon la fonction rénale (DFGe - débit de filtration glomérulaire estimé). La posologie doit être ajustée comme indiqué dans le tableau ci-après.

Adaptation posologique chez les patients présentant une altération de la fonction rénale :

Groupe	DFGe (mL/min)	Dose et fréquence d'administration

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 tous les 2 jours
Fonction rénale sévèrement diminuée	15 - 30 (ne nécessitant pas de dialyse)	1 comprimé tous les 3 jours
Insuffisance rénale au stade terminal (IRT) et patients dialysés	15 (nécessitant un traitement par dialyse)	Contre-indiqué

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, la dose sera ajustée individuellement en fonction de la clairance rénale du patient et de son poids. 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 les patients atteints d'insuffisance hépatique isolée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale, un ajustement de la dose est recommandé (voir rubrique « Insuffisance rénale » ci-dessus).

Population pédiatrique

Enfants âgés de 6 à 12 ans :

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

La forme comprimé pelliculé ne permet pas l'adaptation posologique pour les enfants âgés de 2 à 6 ans. Il est recommandé d'utiliser une forme de lévocétirizine adaptée à l'usage pédiatrique.

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 la présence de symptômes moins de 4 jours par semaine ou moins de 4 semaines par an) sera traitée en fonction de la pathologie et de son historique. Le traitement peut être arrêté une fois les symptômes disparus et repris à la réapparition des symptômes. En cas de rhinite allergique persistante (définie par la survenue de symptômes plus de 4 fois par semaine ou plus de 4 semaines par an), un traitement continu peut être proposé au patient pendant la période d'exposition allergénique.

L'expérience clinique repose sur l'utilisation de lévocétirizine pendant une période de traitement d'au moins 6 mois. Avec la cétirizine (forme racémique), il existe une expérience clinique allant jusqu'à un an de traitement pour l'urticaire chronique et la rhinite allergique chronique.

4.3. Contre-indications

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

Patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) 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 facteurs prédisposant à la rétention urinaire (par ex., lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique) étant donné que la lévocétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.

Des précautions doivent être prises chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions étant donné que la lévocétirizine peut provoquer une aggravation des crises.

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 pelliculé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans car cette forme ne permet pas l'adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Il est recommandé d'utiliser une forme pédiatrique de lévocétirizine.

Excipients

Lactose

LEVOCETIRIZINE TEVA 5 mg, comprimé pelliculé contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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, l'azithromycine, la cimétidine, le diazépam, l'érythromycine, le glipizide, le kétoconazole et la pseudoéphédrine). Il a été observé une légère diminution de la clairance de la cétirizine (16 %) avec 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.

Lors d'une étude à doses multiples de ritonavir (600 mg deux fois par jour) et de cétirizine (10 mg par jour), l'étendue de l'exposition à la cétirizine a augmenté d'environ 40 % alors que la biodisponibilité du ritonavir a été légèrement altérée (-11 %) suite à 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.

La prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) avec la cétirizine ou la lévocétirizine peut entraîner une altération accrue de la vigilance ou des performances chez les patients sensibles.

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 fœto-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 est démontré que la cétirizine (forme racémique de la lévocétirizine) est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, il est probable que la lévocétirizine le soit également. Des effets indésirables associés à la lévocétirizine sont susceptibles de survenir chez les nourrissons allaités. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la prescription de lévocétirizine chez la femme qui allaite.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible pour la lévocétirizine.

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

Des études cliniques comparatives réalisées avec la lévocétirizine à la posologie recommandée n'ont pas mis en évidence d'altération de la vigilance, du temps de réaction ou de la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, certains patients peuvent ressentir somnolence, fatigue et asthénie au cours du traitement par la lévocétirizine. Par conséquent, les patients ayant l'intention de conduire un véhicule, prendre part à des activités potentiellement dangereuses ou utiliser des machines devraient tenir compte de 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 : ? 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 %)

D’autres effets indésirables tels qu'asthénie et douleur abdominale ont été observés peu fréquemment (peu fréquent : ? 1/1 000, 1/100).

Des effets à type de sédation 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 *versus* placebo chez des enfants âgés de 6 à 11 mois et de 1 an à moins de 6 ans, 159 patients ont été respectivement exposés à la lévocétirizine à raison de 1,25 mg par jour pendant 2 semaines et de 1,25 mg deux fois par jour.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo.

Classe 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 *versus* 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. Les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences de 1 % ou plus dans le groupe 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 (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 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 anaphylaxie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : augmentation de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : agressivité, agitation, hallucination, dépression, insomnie, idées suicidaires, cauchemars

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : convulsions, paresthésie, sensations vertigineuses, syncope, tremblements, dysgueusie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée : vertige

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : troubles visuels, vision trouble, crises oculogyres

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : palpitations, tachycardie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, diarrhée

Affecions 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, érythème pigmenté fixe, prurit, éruption cutanée, 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 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 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 peut initialement se produire suivi d'une somnolence.

Conduite à tenir

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique à usage systémique, Dérivés 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 H_1.

Des études de liaison aux récepteurs ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs humains H_1 (Ki = 3,2 nmol/L). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine (Ki = 6,3 nmol/L). La demi-vie de dissociation de la lévocétirizine des récepteurs H_1 est de 115 ± 38 min.

Il a été démontré que le taux d'occupation des récepteurs après administration unique de lévocétirizine est de 90 % après 4 h et de 57 % après 24 h.

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.

Effets pharmacodynamiques

Les propriétés pharmacodynamiques de la lévocétirizine ont été étudiées dans des essais randomisés contrôlés.

Une étude a comparé les effets de la lévocétirizine 5 mg, de la desloratadine 5 mg et d'un placebo, sur la réaction érythémato-papuleuse induite à l'histamine. Le traitement par lévocétirizine a significativement réduit la formation de papules et d'érythème avec une intensité maximale dans les 12 premières heures et maintenue pendant 24 heures (p 0,001), 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) montrent que la lévocétirizine inhibe la migration transendothéliale des éosinophiles induite par l'eotaxine à travers des cellules dermiques et bronchiques. Au cours d'une étude de pharmacodynamie expérimentale *versus* placebo menée *in vivo* chez 14 patients adultes (technique de chambre cutanée) trois effets inhibiteurs principaux de la lévocétirizine 5 mg ont été mis en évidence dans les 6 premières heures de la réaction induite par une exposition aux pollens : inhibition de la libération de VCAM-1, modulation de la perméabilité vasculaire et diminution du recrutement en éosinophiles.

Efficacité et sécurité 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 adultes 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 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 significativement plus efficace sur les plans clinique et statistique que le placebo sur l'amélioration du score symptomatique total 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.

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 reçu 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 lévocétirizine a également permis une amélioration supérieure de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée à l'aide de l'échelle *Dermatology Life Quality Index* par rapport au placebo.

L'urticaire idiopathique chronique a été étudiée comme modèle des 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 pertinents de la lévocétirizine sur l'intervalle QT.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité en pédiatrie de la lévocétirizine comprimé ont été étudiées au cours de deux études cliniques contrôlées contre placebo chez des enfants 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.

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

- un essai clinique au cours duquel 29 enfants âgés 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 de sécurité était similaire à celui 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 du temps et de la dose avec une faible variabilité interindividuelle. Les profils pharmacocinétiques de l'énantiomère et 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 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 par jour.

Le taux d'absorption est indépendant de la dose et n'est pas modifié par la prise alimentaire, cependant, le pic de concentration est diminué et retardé.

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 fraction de lévocétirizine liée aux protéines plasmatiques est de 90 %. 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 absorbée, 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 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 aux concentrations maximales 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.

Elimination

Chez l'adulte la demi-vie plasmatique est de 7,9 ± 1,9 heures. La demi-vie est réduite chez les jeunes enfants. 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 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.

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 % 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 %.

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'ASC 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 l'enfant de moins de 6 ans. Une analyse pharmacocinétique rétrospective de population a été menée chez 323 patients (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 allant 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 a 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 ± 1,72 h) que chez les hommes (8,62 ± 1,84 h) ; toutefois, la clairance orale ajustée en fonction du poids chez les femmes (0,67 ± 0,16 mL/min/kg) semble être comparable à celle des hommes (0,59 ± 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 étudié. La lévocétirizine étant principalement excrétée par les reins, et aucune différence d'origine ethnique notoire 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 cétirizine (forme racémique) en dose unique ont présenté une augmentation de la demi-vie de 50 % ainsi qu'une diminution de la clairance de 40 % par rapport à des sujets sains.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium,

Pelliculage :

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA/aluminium/PVC-Aluminium
Boîtes de 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 90 et 100 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 392 750 7 9 : 7 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 392 751 3 0 : 10 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 392 753 6 9 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 392 754 2 0 : 15 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 392 755 9 8 : 20 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 392 756 5 9 : 21 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 392 757 1 0 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 392 758 8 8 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 574 777 8 3 : 40 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 574 778 4 4 : 50 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 574 779 0 5 : 60 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

- 34009 574 780 9 4 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 574 781 5 5 : 100 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