

# NP

## 1.8

### Résumé des caractéristiques du produit



## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES PRODUIT

### 1. Nom commercial de la spécialité pharmaceutique

LEVOX®  
Comprimé Orodispersible

### 2. Dénomination commune internationale

Lévocétirizine Dihydrochloride.

### 3. Classe thérapeutique

Antihistaminique à usage systémique  
R : appareil respiratoire  
D : dermatologie

### 4. Nom et adresse du demandeur

NYD PHARMA  
16, Rue du Mont Blanc  
1201 GENEVE- SUISSE

### 5. Forme pharmaceutique et présentation

Comprimés Orodispersibles en boîte de 14.

### 6. Composition qualitative et quantitative

| <u>Principe actif :</u>        | <u>Quantité mg/comprimé</u> |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Lévocétirizine Dihydrochloride | 5.00                        |
| Polacrillin Potassium          | 50.00                       |
| Pharmaburst B2                 | 79.00                       |
| Lactose Monohydrate            | 104.00                      |
| Aspartame                      | 5.00                        |
| Silica, Colloidal Anhydrous    | 2.50                        |
| Flavor-Black Current           | 2.00                        |
| Magnésium Stearate             | 2.50                        |

16, rue du Mont Blanc - 1201 GENÈVE – SUISSE  
[www.nydpharma.com](http://www.nydpharma.com)

Société anonyme au capital de 380 000 FS Numéro fédéral CH-660-064 5999-9

## 7. Propriétés pharmacologiques

### PHARMACODYNAMIE :

Classe pharmacothérapeutique: **antihistaminique à usage systémique, dérivé de la pipérazine**, Code ATC: **R06AE09**.

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

Des études de liaison aux récepteurs ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs humains H1 ( $K_i = 3,2$  nmoles/L). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine ( $K_i = 6,3$  nmol/l). La demi-vie de dissociation de la lévocétirizine des récepteurs H1 est de  $115 \pm 38$  min. Le taux de fixation aux récepteurs après administration d'une dose unique est de 90 % à la 4<sup>ème</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.

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, 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'eotaxine à travers des cellules dermiques et bronchiques. La lévocétirizine inhibe la phase précoce de la réaction allergique induite par l'histamine, et diminue également la migration de certaines cellules et la libération de certains médiateurs de l'inflammation impliqués dans la phase tardive de la réaction allergique.

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 ou per annuelle.

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 significativement 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.

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

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 5 mg par rapport au placebo.

#### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie:

5 mg de lévocétirizine génèrent un profil d'inhibition de l'éruption papulo-érythémateuse induite par l'histamine similaire à celui généré par 10 mg de cétirizine. Comme pour la cétirizine, l'effet sur les réactions cutanées provoquées par l'histamine n'est pas corrélé à l'évolution des concentrations plasmatiques.

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

#### **PHARMACOCINETIQUE :**

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire, 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. La biodisponibilité est indépendante de la dose et n'est pas modifiée 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.

#### Métabolisme

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 - déalkylation et la conjugaison taurine. Les voies de déalkylation impliquent en premier lieu le CYP 3A4, l'oxydation 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 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.

#### Elimination

Chez l'adulte, la demi-vie plasmatique est de  $7,9 \pm 1,9$  heures. 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.

### **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.

## **8. Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique des rhinites allergiques per annuelles et saisonnières et de l'urticaire idiopathique chronique.

## **9. Contre-indications**

Hypersensibilité à la lévocétirizine, à l'un des composants du produit, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine.

Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min.

## **10. Effets indésirables**

La terminologie suivante a été utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence d'apparition: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

|                                                     | Fréquent               | Peu fréquent | Rare                                                                | Très rare                                                        |
|-----------------------------------------------------|------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Troubles hématologiques et lymphatiques             |                        |              |                                                                     | Thrombocytopénie                                                 |
| Troubles du système immunitaire                     |                        |              | Hypersensibilité                                                    | Choc anaphylactique                                              |
| Troubles psychiatriques                             | Somnolence             | Agitation    | Agressivité<br>Confusion<br>Dépression<br>Hallucination<br>Insomnie | Tic                                                              |
| Affections du système nerveux                       | Vertiges, céphalées    | Paresthésie  | Convulsion<br>Mouvements anormaux                                   | Dysgueusie<br>Dyskinésie<br>Syncopes<br>Tremblements<br>Dystonie |
| Troubles oculaires                                  |                        |              |                                                                     | Troubles de l'accommodation<br>Vision floue<br>Crises oculogyres |
| Troubles cardiaques                                 |                        |              | Tachycardie                                                         |                                                                  |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Pharyngite<br>Rhinite* |              |                                                                     |                                                                  |

|                                                         |                                                    |                     |                                                                                                              |                                         |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Troubles gastro-intestinales                            | Douleur abdominale<br>Sécheresse buccale<br>Nausée | Diarrhée            |                                                                                                              |                                         |
| Troubles hépatobiliaires                                |                                                    |                     | Anomalie du bilan hépatique (augmentation des transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT et bilirubine) |                                         |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           |                                                    | Prurit<br>Rash      | Urticaire                                                                                                    | Œdème angioneurotique, éruption cutanée |
| Trouble rénaux et urinaires                             |                                                    |                     |                                                                                                              | Dysurie<br>Enurésie                     |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue                                            | Asthénie<br>Malaise | œdème                                                                                                        |                                         |
| Investigations                                          |                                                    |                     | Prise de poids                                                                                               |                                         |

\* Chez l'enfant

### **Surdosage :**

#### **Symptômes**

Les symptômes de surdosage correspondent principalement aux effets sur le système nerveux central et aux effets anti cholinergiques. Les effets rapportés après ingestion de doses au moins 5 fois supérieures à la dose quotidienne recommandée sont confusion, diarrhées, vertiges, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, état confusionnel, tachycardie, tremblements et rétention urinaire.

#### **Conduite à tenir en cas de surdosage**

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris sous surveillance médicale. Un lavage gastrique ne sera envisagé qu'en cas d'ingestion récente.

La lévocétirizine n'est pas éliminée par hémodialyse.

## **11. Posologie et mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés seront avalés avec une boisson et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Il est conseillé de prendre la dose quotidienne en une seule prise.

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

5 mg par jour, soit 1 comprimé orodispersible.

#### **Sujets âgés:**

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

#### **Enfants de 6 à 12 ans:**

5 mg par jour, soit 1 comprimé orodispersible.

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

#### **Insuffisant rénal:**

L'intervalle entre les prises doit être ajusté selon la fonction rénale comme indiqué dans le tableau ci-après.

Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine ( $CL_{cr}$ ) du patient en ml/min. La  $CL_{cr}$  (ml/min) peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg / dl)}} \times (0,85 \text{ pour les femmes})$$

Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal :

| Groupe                                                            | Clairance de la créatinine (ml/min) | Dose et fréquence d'administration   |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Fonction rénale normale</b>                                    | ≥ 80                                | 1 comprimé une fois par jour         |
| <b>Insuffisance rénale légère</b>                                 | 50-79                               | 1 comprimé une fois par jour         |
| <b>Insuffisance rénale modérée</b>                                | 30-49                               | 1 comprimé une fois tous les 2 jours |
| <b>Insuffisance rénale sévère</b>                                 | < 30                                | 1 comprimé une fois tous les 3 jours |
| <b>Insuffisance rénale au stade terminal et patients dialysés</b> | < 10                                | 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.

#### Insuffisant hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique isolée.

#### Durée de traitement

La rhinite allergique intermittente, définie par la présence de symptômes moins de 4 jours par semaine ou sur une période de moins de 4 semaines, 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 et sur une période de plus de 4 semaines), un traitement continu peut être proposé au patient pendant la période d'exposition allergénique.

L'expérience clinique acquise est de 6 mois de traitement avec 1 comprimé à 5 mg de lévocétirizine par jour. 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.

## **12. Mises en garde et précautions d'emploi**

L'utilisation du comprimé orodispersible n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans car la forme comprimé orodispersible dosée à 5 mg ne permet pas l'adaptation posologique pour cette tranche d'âge. Il est recommandé d'utiliser une forme pédiatrique de lévocétirizine.

L'administration de lévocétirizine à l'enfant de moins de 2 ans n'est pas recommandée.

La prudence est recommandée en cas d'ingestion d'alcool

#### **Grossesse et allaitement**

Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées n'est disponible pour la lévocétirizine.



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.

La prudence est recommandée lors de la prescription chez la femme enceinte ou allaitante.

### **13. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études réalisées avec la cétirizine (forme racémique) n'ont révélé aucune interaction cliniquement pertinente (avec la pseudoéphédrine, la cimétidine, le kétoconazole, l'érythromycine, l'azithromycine, le glipizide et le diazépam). De ce fait, aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la lévocétirizine (en particulier, pas d'étude avec les inducteurs du CYP3A4).

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.

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

Chez certains patients sensibles, la prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central avec la cétirizine ou la lévocétirizine pourrait avoir des effets sur le système nerveux central, bien qu'il ait été démontré que la cétirizine (forme racémique) ne potentialise pas les effets de l'alcool.

### **14. 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.

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 dangereux, devront évaluer au préalable leur réponse au traitement.

### **15. Désignation des tableaux éventuels**

Liste II

### **16. Délai de validité**

3 ans