



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 décembre 2018

dichlorhydrate de lévocétirizine

XYZALL 5 mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 34009 358 502 4 9)

B/28 (CIP : 34009 358 505 3 9)

Laboratoire UCB PHARMA S.A.

Code ATC	R06AE09 (antihistaminique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« XYZALL 5 mg, comprimé pelliculé 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 à partir de 6 ans et plus. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 14/02/2002 Rectificatifs (voir détail des modifications en Annexe) : - 28/10/2016 (modification des rubriques cliniques du RCP) - 13/09/2017 (modification de la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	R R06 R06A R06AE R06AE09	Système respiratoire Antihistaminique à usage systémique Antihistaminique à usage symptomatique Dérivés de la pipérazine Lévocétirizine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/04/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 29/05/2013, la Commission a considéré que le SMR de XYZALL 5 mg était modéré dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR modéré dans l'ensemble des indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

L'indication a fait l'objet d'une modification de son libellé (rectificatif du 28/10/2016) pour introduire les populations concernées par l'indication :

Ancien libellé :

« Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire. »

Nouveau libellé :

« XYZALL 5 mg, comprimé pelliculé 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 à partir de 6 ans et plus. »

03.2 Posologie

Le paragraphe « Posologie et mode d'administration » a fait l'objet de modifications (rectificatif en date du 28/10/2016, voir détails en Annexe) concernant :

- l'ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique ;

- des précisions sur la posologie, la forme galénique et le mode d'administration de XYZALL dans la population pédiatrique.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une méta-analyse (Mösges, 2013¹) qui avait pour objectif d'évaluer la relation existant entre la sévérité de la rhinite allergique et la prise d'un traitement adapté par antihistaminiques H1 oraux seuls ou en association avec des corticoïdes intra-nasaux.

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission sur l'efficacité de la lévocétirizine.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

► une méta-analyse (Snidvongs, 2017²) qui avait pour objectif d'évaluer les effets sédatifs de la lévocétirizine par rapport à ceux induits par des antihistaminiques H1 de 1^{ère} et de 2^{ème} génération ou par un placebo chez des volontaires sains ou des patients allergiques. En raison d'un nombre restreint de données dans les études, la méta-analyse n'a pu évaluer le degré de somnolence diurne et les effets sédatifs pour les anti-H1 de 1^{ère} génération. Sur la base de 12 études ayant évalué le risque de survenue d'effet sédatif chez des patients traités par la lévocétirizine versus anti-H1 de 2^{ème} génération, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes de traitement (RR = 1,23 ; IC_{95%} = [0,96 ; 1,58] ; p = 0,11) et entre la lévocétirizine et chacun des autres anti-H1 de 2^{ème} génération. La différence a été significative entre la lévocétirizine et le placebo (RR = 1,67, IC_{95%} = [1,17 ; 2,38], p = 0,005).

► un rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) actualisé couvrant la période du 03/07/2011 au 02/07/2017).

Les arthralgies (confirmées) et les thrombocytopénies (non confirmées) ont été considérées comme des signaux aux cours de la période couverte par ce PSUR. Aucun autre signal n'a été identifié parmi ces observations au cours de ce PSUR.

Dans le précédent PSUR couvrant la période allant du 03/07/2008 au 02/07/2011, l'EMA a demandé à UCB de suivre de manière renforcée les arythmies cardiaques et les cytopénies hématopoïétiques. Aucun nouveau signal impliquant la lévocétirizine dans une de ces 2 observations n'a été identifié.

Treize signaux confirmés dans le PSUR (du 03/07/2011 au 02/07/2017) et clos ont mené à une modification du document de référence : arthralgie, dysgueusie, augmentation de l'appétit, insomnie, cauchemar, œdème, risque de convulsions chez les patients épileptiques, idées suicidaires, syncope, tremblements, vertige, rétention urinaire et syndrome de sevrage et de rebond.

Bien qu'aucun Plan de gestion des risques n'ait été mis en place, les risques suivants font l'objet d'une surveillance particulière :

¹ Mösges R, König V, Köberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis - an IPD meta-analysis of 140,853 patients. *Allergol Int.* 2013;62:215-22.

² Snidvongs K, Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L et al. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs.* 2017;77(2):175-186.

Risques identifiés importants	Réactions d'hypersensibilité Sédation (fatigue, somnolence)
Risques potentiels importants	Troubles psychiatriques (excitation paradoxale, dépression, idée suicidaires) Convulsions/crises Troubles hépatobiliaires (lésions hépatiques induite par les médicaments, hépatite, lésions hépatocellulaires) Rétention urinaire
Informations manquantes	Tolérance autours de la grossesse et de l'allaitement Tolérance chez les enfants âgés de moins de 6 mois Tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

Modifications du 28/10/2016 :

- 4.3. Contres indications : ajout de précisions sur les composés du médicament susceptibles d'engendrer une hypersensibilité et suppression de la contre-indication en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du lactose et du galactose ou de déficit en lactase,
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
 - o précautions chez les patients avec des facteurs prédisposant à la rétention urinaire,
 - o utilisation 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,
 - o risque de prurit à l'arrêt du traitement,
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : ajout de l'interaction avec le ritonavir,
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement : l'utilisation de la lévocétirizine chez la femme enceinte est envisageable toutefois, la prudence est recommandée chez la femme qui allaite,
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : précisions sur la relation existant entre les effets du XYZALL® et l'utilisation de machines,
- 4.8 Effets indésirables :
 - o ajout d'un paragraphe spécifique à la population pédiatrique,
 - o ajout des événements suivants dont de très rares cas ont été rapportés depuis la commercialisation du produit : augmentation de l'appétit, hallucination, dépression, insomnie, idées suicidaires, paresthésie, sensations vertigineuses, syncope, tremblements, dysgueusie, vertige, vision trouble, tachycardie, nausées, vomissements, diarrhées, dysurie, rétention urinaire, arthralgie et prurit.
- 4.9 Surdosage : précisions quant à la prise en charge suite à un surdosage

Modifications du 13/09/2017 :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ave ajout de précautions chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions, la lévocétirizine pouvant provoquer une aggravation des crises.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), la spécialité XYZALL a fait l'objet d'environ 1 million de prescriptions.

XYZALL (B/14) a été majoritairement prescrit dans la rhinopharyngite aiguë (14 % des prescriptions), la pharyngite (7 %), la toux (6 %)

XYZALL (B/28) a été prescrit majoritairement dans la rhinite allergique (23 %), l'asthme (11 %), et l'allergie (9 %).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la rhinite allergique^{3,4} et l'urticaire^{5,6,7,8} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29/05/2013, la place de XYZALL dans la stratégie thérapeutique de ces maladies n'a pas été modifiée. XYZALL est un traitement médicamenteux de première intention dans la rhinite allergique et l'urticaire après les mesures d'éviction de l'antigène en cause.

Dans l'urticaire, les dernières recommandations internationales précisent que si les symptômes persistent après 2 semaines de traitement, la posologie de l'anti-histaminique H1 peut être augmentée jusqu'à 4 fois la dose recommandée (posologie hors AMM). Si les symptômes persistent 1 à 4 semaines après cette modification thérapeutique, il est recommandé d'ajouter aux antihistaminiques H1 pris jusqu'à 4 fois la dose recommandée par l'AMM, l'omalizumab. D'autres traitements sont proposés hors AMM (ciclosporine ou montélukast).

³ Braun JJ, Devillier P, Wallaert B et al. Recommendations for the diagnosis and management of allergic rhinitis (excluding epidemiology and physiopathology) long text. Rev Mal Respir. 2010 Nov;27 Suppl 2:S79-112.

⁴ Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun 8.

⁵ Doutre MS, Joly P. prise en charge de l'urticaire chronique : conférence de consensus. Rev Med Interne 2003;24:637-9.

⁶ Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAAC/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69:868-887.

⁷ Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014 May;133:1270-7.

⁸ Powell RJ, Leech SC, Till S et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy. 2015 Mar;45:547-65.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29 mai 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Rhinite allergique

- ▮ La rhinite allergique n'est pas une maladie grave mais elle peut évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▮ Il existe des nombreuses alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XYZALL 5 mg, comprimé reste modéré dans la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistance).

5.1.2 Urticaire

- ▮ L'urticaire n'est pas une maladie grave ; elle peut évoluer, dans sa forme chronique, vers une dégradation de la qualité vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de la lévocétirizine dans cette indication est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

- ▮ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, notamment en vie réelle, l'appréciation de l'intérêt de santé publique de XYZALL 5 mg n'est pas modifié : cette spécialité n'a pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XYZALL 5 mg, comprimé reste modéré dans l'urticaire.

▮ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Par conséquent, concernant la spécialité XYZALL, la Commission recommande des conditionnements en boîtes de 15 et 30 comprimés au lieu des conditionnements en boîtes de 14 et 28 comprimés.

06 ANNEXE

Tableau comparatif des versions du RCP de XYZALL lors du précédent renouvellement de l'inscription (19/09/2011) et actuelle (13/09/2017 prenant en compte les modifications du 28/10/2016)

RCP de XYZALL en vigueur au 19 septembre 2011	RCP de XYZALL actuel (13 septembre 2017)
[...]	[...]
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Dichlorhydrate de lévocétirizine pour un comprimé pelliculé.	Dichlorhydrate de lévocétirizine..... pour un comprimé pelliculé. Chaque comprimé contient 5 mg de dichlorhydrate de lévocétirizine
Excipient : lactose monohydraté (63,50 mg par comprimé)	Excipient : lactose monohydraté (63,50 mg par comprimé) Excipient à effet notoire : 63,50 mg de lactose monohydraté par comprimé
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale, avec un Y sur une face.	Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, avec un Y gravé sur une face.
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire.	Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire. XYZALL, 5 mg, comprimé pelliculé 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	4.2 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 pelliculé.

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 pelliculé.

La forme comprimé pelliculé 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 :

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

Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal:

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 80	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	1 comprimé une fois tous les 2 jours

~~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.~~

Posologie

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

~~5 mg par jour, soit 1 comprimé pelliculé.~~

La dose recommandée est 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).

Enfants de 6 à 12 ans :

~~5 mg par jour, soit 1 comprimé pelliculé.~~

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

Insuffisance rénale

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

Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire d'estimer 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 :

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

Adaptation posologique chez ~~l'insuffisant rénal~~ les patients atteints d'insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 80	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	1 comprimé une fois tous les 2 jours

Insuffisance rénale sévère	< 30	1 comprimé une fois tous les 3 jours	Insuffisance rénale sévère	< 30	1 comprimé une fois tous les 3 trois jours
Insuffisance rénale au stade terminal et patients dialysés	< 10	Contre-indiqué	Insuffisance rénale au -en stade terminal et patients dialysés	< 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. <u>Insuffisant hépatique</u> Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique isolée. <u>Durée de traitement</u> 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			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. <u>Insuffisance hépatique</u> 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). <u>Population pédiatrique</u> <i>Enfants de 6 à 12 ans :</i> La dose recommandée est 5 mg par jour (un comprimé pelliculé). La forme comprimé pelliculé ne permet pas l'adaptation posologique pour les enfants 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. <u>Durée du traitement</u> 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 acquise est de 6 mois de traitement avec 1 comprimé à 5 mg de lévocétirizine par jour 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 connue à l'un des composants du produit, ou aux dérivés de la pipérazine.

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

En raison de la présence de lactose dans le comprimé, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'utilisation du comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans car la forme comprimé pelliculé 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 (voir rubrique 4.5).

de traitement pour l'urticaire chronique et la rhinite allergique chronique.

4.3 Contre-indications

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

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

~~En raison de la présence de lactose dans le comprimé, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.~~

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières 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.

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.

Ce médicament 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).

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 ~~la forme comprimé pelliculé dosée à 5 mg~~ cette forme ne permet pas l'adaptation posologique dans 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 (voir rubrique 4.5).~~

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.

4.5 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.

4.6 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

4.5 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.~~

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.

~~Chez certains patients sensibles,~~ La prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) 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~~ peut entraîner une altération accrue de la vigilance ou des performances chez les patients sensibles.

4.6 Fertilité, 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.

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.

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.

4.8 Effets indésirables

~~allaitante.~~ Grossesse

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

Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et foetal, 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.

Cependant certains patients peuvent ressentir somnolence, fatigue et asthénie au cours du traitement par la 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.~~ 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, l'incidence des effets indésirables les plus fréquemment rapportés était :

	Placebo (n = 771)	Lévocétirizine 5 mg (n = 935)
Céphalées	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolence	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Sécheresse de la bouche	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Fatigue	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Les 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 %).

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, ~~l'incidence des effets indésirables les plus fréquemment rapportés était~~ les effets indésirables rapportés sous lévocétirizine 5 mg ou placebo, avec une incidence de 1 % ou plus (fréquent : ;::: 1/100, < 1/1 0), 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 de la bouche	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 ~~peu fréquemment~~ (peu fréquent;;::: 1/1 000, < 1/100).

~~Un effet sédatif se manifestant notamment par une~~ 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:

Classes de systèmes d'organes et termes conventionnels	Placebo (n=83)	Lévocétirizine (n=159)
Affections gastro-intestinales		

Diarrhée	0	3 (1,9%)
Vomissements	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Constipation	0	2 (1,3%)
Affections du système nerveux		
Somnolence	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Affections psychiatriques		
Troubles du sommeil	0	2 (1,3%)

Des études en double aveugle contrôlées *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 sous lévocétirizine ou placebo :

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

En plus des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés ci-dessus ; quelques très rares cas d'effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation du produit:

Système immunitaire : hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques
 Troubles psychiatriques : agressivité, agitation,
 Troubles du système nerveux : convulsions,
 Troubles visuels,
 Troubles cardiaques : palpitations,
 Troubles respiratoires : dyspnée,
 Troubles du système gastro-intestinal : nausée,
 Troubles du système hépatobiliaire : hépatite,
 Peau et tissus sous-cutanés : œdème angioneurotique, érythème pigmenté fixe, prurit, rash, urticaire,
 Système musculo-squelettique : myalgie,
 Investigations : prise de poids, anomalie du bilan biologique hépatique.

~~En plus des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés ci-dessus ; quelques très rares cas d'effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation du produit:~~

~~Système immunitaire : hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques
 Troubles psychiatriques : agressivité, agitation,
 Troubles du système nerveux : convulsions,
 Troubles visuels,
 Troubles cardiaques : palpitations,
 Troubles respiratoires : dyspnée,
 Troubles du système gastro-intestinal : nausée,
 Troubles du système hépatobiliaire : hépatite,
 Peau et tissus sous-cutanés : œdème angioneurotique, érythème pigmenté fixe, prurit, rash, urticaire,
 Système musculo-squelettique : myalgie,
 Investigations : prise de poids, anomalie du bilan biologique hépatique.~~

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 (;;; 1/1 0) ; 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 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 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 : oedème 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 : oedème Investigations Fréquence indéterminée : prise de poids, anomalie du bilan hépatique Description de certains effets indésirables
--	--

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent inclure : chez l'adulte, une somnolence et chez l'enfant, un état d'agitation suivi d'une somnolence.

Conduite à tenir en cas de surdosage

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris en milieu spécialisé.

Un lavage gastrique sera envisagé en cas d'ingestion récente. La lévocétirizine n'est pas éliminée par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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 nmol/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 ± 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 % à 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

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: www.ansm.sante.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.

Conduite à tenir en cas de surdosage

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique **~~sera entrepris en milieu spécialisé~~ 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques 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 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 nmol/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 ± 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.

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 ce 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 *in vitro* la migration transendothéliale eotaxin-induite des éosinophiles 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 ont été mis en évidence dans les premières 6 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.

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 perannuelle, ou persistante. La lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes de la rhinite allergique, y compris l'obstruction nasale.

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 perannuelle. Dans les deux études, le traitement par lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes et la

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 h ($p < 0,001$) 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 eotaxin-induite des éosinophiles 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 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 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.

~~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 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.

Dans une étude clinique contrôlée contre placebo réalisée chez 166 patients présentant une urticaire chronique idiopathique, 85 patients ont été traités par placebo et 5 mg de lévocétirizine ont été administrés à 81 patients 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.

Les études cliniques visant à établir l'effet dans le traitement des manifestations allergiques cutanées ont été conduites chez des sujets atteints d'urticaire idiopathique chronique. 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.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie :

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.

~~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 reçu** 5 mg de lévocétirizine ~~ont été administrés à 81 patients~~ 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.~~ 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 Lite Quality Index* par rapport au placebo.

~~Les études cliniques visant à établir l'effet dans le traitement des manifestations allergiques cutanées ont été conduites chez des sujets atteints d'urticaire idiopathique chronique.~~ 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.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie :

~~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 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

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 la lévocétirizine 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 ingestion 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. La biodisponibilité est indépendante de la dose et n'est pas modifiée 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.

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.

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 considérés 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,

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 qui a été observé dans les études à court terme menées chez des enfants âgés de 1 à 5 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire et indépendante 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 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.

Métabolisme 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 considérés 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

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 $7,9 \pm 1,9$ heures.

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 absorbée. 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 %.

CYP 1A2, 2C9, 2C19, 206, 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.

Élimination

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

Population pédiatrique

Les données d'une étude pédiatrique de pharmacocinétique avec administration orale d'une dose unique de 5 mg de lévocétirizine chez 14 enfants âgés de 6 à 11 ans et d'un poids corporel compris entre 20 et 40 kg montrent que la C_{max} et les valeurs d'AUC sont environ 2 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain adulte lors d'une comparaison entre études. La C_{max} moyenne était de 450 ng/ml, au bout d'un temps moyen de 1,2 heure, la clairance corporelle totale ajustée en fonction du poids était 30 % plus importante et la demi-vie d'élimination était 24 % plus courte au sein de cette population pédiatrique que chez les adultes.

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez l'enfant 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. <i>Sujets âgés</i> 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. <i>Sexe</i> Les résultats pharmacocinétiques de 77 patients (40 hommes, 37 femmes) ont été évalués pour déterminer un effet potentiel lié au sexe. La demi-vie était légèrement plus courte chez les femmes ($7,08 \pm 1,72$ h) que chez les hommes ($8,62 \pm 1,84$ h) ; toutefois, la clairance orale ajustée en fonction du poids chez les femmes ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) semble être comparable à celle des hommes ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Les mêmes doses quotidiennes et les mêmes fréquences d'administration s'appliquent aux hommes et aux femmes dont la fonction rénale est normale. <i>Origine ethnique</i> L'effet de l'origine ethnique sur la lévocétirizine n'a pas été étudiée. La lévocétirizine étant principalement excrétée par les reins, et aucune différence d'origine ethnique 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. <i>Insuffisance hépatique</i> 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. <i>Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique</i> L'effet sur les réactions cutanées provoquées par l'histamine n'est pas corrélé avec les concentrations plasmatiques.
--	---

5.3 Données de sécurité précliniques Les données précliniques, issues d'études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque potentiel particulier pour l'être humain. 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES [...] 6.4 Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation. 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Boîte de 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC) 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières. [...] 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 09/2011	5.3 Données de sécurité précliniques Les données précliniques, issues d'études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque potentiel particulier pour l'être humain. 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES [...] 6.4 Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Plaquette en aluminium - OPA/aluminium/PVC. Boîte de 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC) Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. [...] 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 09/2011 09/2017
---	--