

# CALIVIDA®

## Dichlorhydrate de lévocétirizine

### 5 mg comprimés pelliculés

#### Composition

Chaque comprimé pelliculé contient:

**Substance Active:** Dichlorhydrate de lévocétirizine 5 mg.

**Excipients:** Noyau: cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Pelliculage: hypromellose (E464), macrogol 400, dioxyde de titane (E171).

#### Indications

La lévocétirizine est indiquée dans le traitement de:

- La rhinite allergique saisonnière, perannuelle et persistante (rhume des foins et pollinose)
- La conjonctivite allergique
- L'urticaire chronique idiopathique

#### Posologie et mode d'administration

Les comprimés seront avalés avec une boisson et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

##### Adultes enfants âgés de plus de 12 ans:

La posologie quotidienne recommandée est 5 mg (1 comprimé pelliculé) à prendre le soir.

##### Enfants âgés de 6 à 11 ans:

La forme comprimé pelliculé ne permet pas l'adaptation posologique pour les enfants de 6 à 11 ans. Il est recommandé d'utiliser Calivida solution buvable.

La dose recommandée est 2,5 mg par jour à prendre le soir.

##### Enfants âgés de 6 mois à 5 ans:

Pour ce groupe d'âge, Calivida est indiqué dans le traitement symptomatique de l'allergie perannuelle et le traitement des manifestations cutanées non compliquées de l'urticaire chronique idiopathique.

La forme comprimé pelliculé ne permet pas l'adaptation posologique pour les enfants de 6 mois à 5 ans. Il est recommandé d'utiliser Calivida solution buvable.

La posologie quotidienne recommandée est 1,25 mg à administrer le soir.

En raison de l'absence de données, l'administration de la lévocétirizine à des nourrissons âgés de moins de 6 mois n'est pas recommandée.

##### Patients âgés:

Un ajustement de la dose est recommandé chez le sujet âgé atteint d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir Posologie chez les adultes insuffisants rénaux).

##### Posologie chez les adultes insuffisants rénaux:

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<sub>cr</sub>) du patient en ml/min. La CL<sub>cr</sub> (ml/min) peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante:

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

Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal:

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Normale	≥ 80	5 mg une fois par jour
Légère	50 – 79	2,5 mg une fois par jour
Modérée	30 – 49	2,5 mg une fois chaque 2 jours
Sévère	< 30	2,5 mg une fois chaque 3 jours
Insuffisance rénale au stade terminal- Patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

Chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale, la dose sera ajustée individuellement en fonction de la clairance rénale du patient et de son poids corporel. Il n'y a pas de données spécifiques chez les enfants atteints d'insuffisance rénale.

##### Patients atteints d'insuffisance hépatique:

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique isolée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale, un ajustement de la dose est recommandé (voir Posologie chez les adultes insuffisants rénaux ci-dessus).

#### Durée du traitement

La rhinite allergique intermittente (symptômes < 4 jours/semaine ou durant moins de 4 semaines) doit être traitée en fonction de la pathologie et de l'historique; on peut arrêter le traitement une fois les symptômes disparus et on peut recommencer le traitement quand les symptômes réapparaissent.

En cas de rhinite allergique persistante (symptômes > 4 jours/semaine et durant plus de 4 semaines), une thérapie continue peut être proposée au patient durant la période d'exposition aux allergènes. L'expérience clinique acquise est de 6 mois de traitement avec un comprimé pelliculé à 5 mg de lévocétirizine. Avec le racémique, il existe une expérience clinique allant jusqu'à un an de traitement pour l'urticaire chronique et la rhinite allergique chronique.

#### Contre-indications

Antécédents de réactions d'hypersensibilité à la lévocétirizine, à l'un des autres excipients ou aux dérivés de la pipérazine.

Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (avec une clairance de la créatinine <10 ml/min).

#### Mises en garde et précautions

**La forme Calivida** comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans, vu l'impossibilité d'une adaptation posologique appropriée avec cette forme.

La prudence est recommandée en cas d'ingestion d'alcool (voir Interactions).

**Calivida** comprimé pelliculé contient du lactose monohydraté: Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une galactosémie congénitale, une déficience en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Grossesse et allaitement

**Grossesse:** 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/fœtal, la parturition ou le développement postnatal. La prudence est recommandée lors de la prescription à la femme enceinte ou allaitante.

**Allaitement:** Comme la lévocétirizine est **supposée** être excrétée dans le lait maternel, son administration n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

#### Conduite de véhicules et utilisation de 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 décrites chez certains patients traités par la lévocétirizine. Par conséquent, les patients **susceptibles** de conduire un véhicule, de s'engager dans des activités potentiellement dangereuses ou de manipuler une machine devront **évaluer** au préalable leur réponse au médicament.

#### Effets indésirables

Au cours d'études cliniques menées, les effets indésirables les plus rapportés (incidence plus de 1%) sont sécheresse buccale, céphalée, fatigue, somnolence et asthénie, étant d'intensité légère à modérée.

En plus des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés ci-dessus, de très rares cas d'effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation du produit: choc anaphylactique, réaction d'hypersensibilité, angio-œdème, états d'anxiété, convulsions, thrombose du sinus, inflammation, angine de poitrine, tachycardie, thrombose de la veine jugulaire, rhinite aggravée, dyspnée, exanthème, hypotrichose, prurit, rash, fissures, urticaire, photosensibilité/toxicité, interaction, sécheresse des muqueuses, troubles gastro-intestinales, nausée, augmentation des enzymes hépatiques, réactivité croisée.

## Surdosage

**Symptômes:** Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure chez l'adulte une somnolence et chez l'enfant d'abord de l'agitation et de la nervosité suivies de somnolence.

**Conduite à tenir en cas de surdosage:** Il n'existe pas d'antidote connu à la lévocétirizine. En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou de soutien est recommandé. Un lavage gastrique sera envisagé en cas d'ingestion récente. La lévocétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

## Interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la lévocétirizine (y compris aucunes études avec les inducteurs du CYP 3A4). Des études réalisées avec le **racémique (la cétirizine)** ont démontré qu'il n'y avait pas d'interactions cliniquement pertinentes (avec la pseudoéphédrine, la cimétidine, le kétococonazole, l'érythromycine, l'azithromycine, le glipizide et le diazépam). Une légère diminution de la clairance de la cétirizine (16 %) avec la théophylline administrée de façon répétée (400 mg par jour en une prise) a été observée, tandis que la disposition de la théophylline n'était pas modifiée par l'administration concomitante de cétirizine.

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

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

## Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique: Antihistaminique à usage systémique, dérivé pipérazinique. La lévocétirizine est un anti histaminique possédant des propriétés antiallergiques. C'est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs périphériques H1, ayant peu d'affinité pour les autres récepteurs et ainsi ne possède presque aucun effet anticholinergique ni antiserotoninergique.

La lévocétirizine est le R-énanthiomère de la cétirizine. Des études de liaison aux récepteurs ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs humains H1 ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). La lévocétirizine se dissocie des récepteurs H1 avec une demi-vie de  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

Des études de pharmacodynamie chez des volontaires sains ont démontré, qu'à une posologie réduite de moitié, la lévocétirizine a une activité comparable à celle de la cétirizine, tant au niveau de la peau que du nez.

Les études de détermination de dose ont montré un rapport bénéfice/risque optimal pour l'administration de doses quotidiennes de 5 mg de lévocétirizine. Dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière, des études de transition formelles ont montré une équivalence statistiquement significative entre les doses de la lévocétirizine 5 mg et de la cétirizine 10 mg. Les indicateurs les plus importants de propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la lévocétirizine ainsi que son efficacité thérapeutique ont été examinés par des études de transition. Les résultats des études sur la cétirizine relatives à des essais supplémentaires sur la rhinite allergique perannuelle et l'urticaire chronique ont également été pris en compte. Pour soutenir ces résultats, la lévocétirizine a montré une tendance à l'efficacité dans un essai de détermination de dose effectué sur la rhinite allergique perannuelle.

Une étude clinique chez 551 patients souffrant de rhinite allergique persistante (symptômes présents 4 jours par semaine pendant au moins 4 semaines consécutives) et sensibilisés aux acariens et aux pollens de graminées a démontré que la lévocétirizine 5 mg était cliniquement et statistiquement plus efficace que le placebo de manière significative quant à l'amélioration du score total des symptômes de la rhinite allergique (éternuements, écoulement nasal, démangeaisons au niveau des yeux et du nez, nez bouché) pendant toute la durée de l'étude, sans aucune tachyphylaxie. Pendant la durée de l'étude qui s'étale sur six mois, la lévocétirizine 5 mg a montré une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

## Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire et indépendant du temps et de la dose avec une faible variabilité interindividuelle. Aucun indice de variabilité en fonction du sexe, du polymorphisme génétique ni du tabagisme n'a été signalé.

Les profils pharmacocinétiques de la lévocétirizine (le R-énanthiomère de la cétirizine) et la cétirizine (forme racémique) sont identiques. Aucune inversion de la chiralité n'intervient au cours des processus d'absorption et d'élimination.

**Absorption:** La lévocétirizine est rapidement et largement absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 h après la prise. L'état d'équilibre est atteint après 2 jours. Les concentrations plasmatiques maximales sont de 270 ng/ml et 308 ng/ml après administration, respectivement, d'une dose unique de 5 mg et de doses répétées de 5 mg une fois par jour. La **biodisponibilité** est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par la prise alimentaire, mais le pic de concentration est **diminué** et **retardé**.

**Distribution:** Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme. Chez l'être humain, la lévocétirizine est liée à 90 % aux protéines plasmatiques.

La distribution de la lévocétirizine est **restreinte**, puisque son volume de distribution est de 0,4 l/kg.

**Métabolisation:** La fraction de lévocétirizine métabolisée chez l'homme 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 à la taurine.

Le CYP3A4 intervient principalement dans les déalkylations, tandis que les oxydations aromatiques impliquent des isoformes CYP multiples et/ou non identifiées. La lévocétirizine n'a pas d'effet sur l'activité des isoenzymes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 à des concentrations nettement supérieures à celles atteintes après l'administration orale d'une dose de 5 mg.

En raison de sa faible métabolisation et de l'absence d'un pouvoir inhibiteur du métabolisme, l'interaction de la lévocétirizine avec d'autres substances, ou vice versa, est peu probable.

**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 des métabolites est urinaire, représentant en moyenne 85,4 % de la dose. L'élimination par voie fécale ne représente que 12,9 % de la dose. La clairance rénale de la lévocétirizine est d'environ 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Compte tenu de la liaison protéique, cette valeur devient 260 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. 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 (voir Posologie et mode d'administration). Chez les patients anuriques atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, la clairance corporelle totale est réduite d'environ 80 % comparativement à celle d'un sujet normal. La quantité de lévocétirizine éliminée au cours d'une séance classique d'hémodialyse de 4 heures est inférieure à 10 %.

**Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique:** Durant la formation d'erythème provoquée par l'histamine et des taches prurigineuses, la lévocétirizine 5 mg a un effet inhibiteur comparable à celui de 10 mg de cétirizine. Comme pour la cétirizine, l'effet sur les réactions cutanées provoquées par l'histamine n'est pas corrélé avec l'évolution des concentrations plasmatiques.

## Présentation

Calvida comprimés pelliculés 5 mg sont de couleur blanche, biconvexes et rectangulaires, présentés dans une boîte en carton contenant 28 comprimés sous plaquettes alvéolées aluminium / aluminium.

## Date de péremption et conditions de conservation

Voir la date de péremption imprimée sur l'emballage extérieur.

Attention à ne pas utiliser Calvida après cette date.

À conserver à une température inférieure à 30°C.

Garder les médicaments loin de la portée des enfants.

Fabriqué par: **Zaklad Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A**

Ksawerów, Pologne

Pour: **ARWAN Pharmaceutical Industries Lebanon s.a.l.**

Jadra, Liban

## CECI EST UN MEDICAMENT

- Un médicament est un produit qui affecte votre santé, et sa consommation contrairement aux instructions est dangereuse pour vous.

- Suivez strictement les prescriptions du médecin, la méthode d'utilisation et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.

- Le médecin et le pharmacien sont des experts dans les médicaments, leurs bienfaits et leurs risques.

- N'interrompez pas par vous-mêmes la période de traitement qui vous est prescrite.

- Ne répétez pas la même prescription sans consulter votre médecin.

- Garder les médicaments loin de la portée des enfants.