

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LIVOSTIN**^{®*}

Vaporisant nasal de lévocabastine

à 0,5 mg/ml sous forme de chlorhydrate de lévocabastine

Antagoniste des récepteurs histaminiques H₁

Cette monographie est la propriété exclusive de Janssen Inc.

Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans

l'autorisation écrite de Janssen Inc.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.ca

Date de préparation :
25 janvier 1995

Date de révision :
31 août 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 132632-1

© 2010 JANSSEN Inc.

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LIVOSTIN®***

Vaporisant nasal de lévocabastine
à 0,5 mg/ml sous forme de chlorhydrate de lévocabastine

Antagoniste des récepteurs histaminiques H₁

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LIVOSTIN® (chlorhydrate de lévocabastine) est un antagoniste puissant, à action rapide et hautement sélectif des récepteurs histaminiques H₁, qui offre un effet prolongé.

Dans les 10 minutes suivant l'application topique nasale, la lévocabastine inhibe les éternuements, les démangeaisons nasales et la rhinorrhée causés par l'exposition des voies nasales à des allergènes.

La lévocabastine administrée par voie orale procure une inhibition, proportionnelle à la dose, des réactions cutanées à l'histamine intradermique. Après des applications topiques nasales répétées, les effets antihistaminiques topiques et systémiques contribuent à l'évolution clinique globale. Bien que les effets systémiques de l'agent puissent contribuer aux effets thérapeutiques du vaporisant nasal à la lévocabastine, ils ne sont pas accompagnés d'effets sédatifs.

Le vaporisant nasal à la lévocabastine (2 vaporisations/narine trois fois par jour), en phase aiguë et à l'état d'équilibre, n'a pas d'effet sur le SNC, selon les épreuves de psychorendement objectives et subjectives et les mesures de l'activité générale du SNC.

Après l'application topique nasale, l'absorption de la lévocabastine a été incomplète et la biodisponibilité absolue de la lévocabastine en administration nasale a pu être estimée à 60-80 % chez des volontaires en bonne santé et chez des patients atteints de rhinite allergique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine) est indiqué pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique (éternuements, démangeaisons nasales, écoulement nasal) chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

CONTRE-INDICATIONS

Le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

MISES EN GARDE

Emploi pendant la grossesse et l'allaitement

Comme on ne dispose pas de résultats d'essais cliniques sur l'emploi du vaporisant nasal LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine) chez les femmes enceintes ou allaitantes, on ne doit pas utiliser le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] pendant la grossesse, à moins que les avantages potentiels pour la femme justifient le risque possible pour le fœtus.

LIVOSTIN[®] peut passer dans le lait maternel humain. On ne devrait envisager l'administration du vaporisant nasal LIVOSTIN[®] aux femmes qui allaitent que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Emploi chez les enfants

LIVOSTIN[®] n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans. On ne dispose pas d'expérience clinique sur l'utilisation de LIVOSTIN[®] par voie nasale chez les enfants de moins de 5 ans.

Effets sur la capacité de conduire et l'usage de machines

Le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] ne cause généralement pas de sédation cliniquement importante et n'affecte pas non plus la fonction psychomotrice comparativement à un placebo. LIVOSTIN[®] ne devrait donc pas

entraver la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. En cas de somnolence, la prudence est recommandée.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Rénal

Les données disponibles sur l'utilisation de la lévocabastine chez des patients atteints d'insuffisance rénale étant limitées, on fera preuve de prudence en utilisant le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine) chez ce groupe de patients (voir **Pharmacocinétique**).

Emploi chez les personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de la lévocabastine topique n'ont pas été établies chez les patients de plus de 65 ans.

Interactions médicamenteuses

On n'a pas signalé d'interaction avec l'alcool ou d'autres médicaments lors des essais cliniques. Des études spécifiques n'ont produit aucun résultat indiquant que le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] pouvait, à des doses normales, potentialiser les effets de l'alcool ou du diazépam.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

L'effet secondaire le plus fréquent observé avec le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine) au cours des essais cliniques est l'irritation nasale. La plupart des effets secondaires sont passagers et nécessitent rarement l'arrêt du traitement.

Le tableau 1 énumère des exemples de manifestations indésirables fréquentes observées au cours des essais cliniques.

Effets indésirables du médicament signalés en postcommercialisation

En plus des effets secondaires identifiés dans les essais cliniques (voir tableau 1), les effets indésirables suivants ont été très rarement rapportés en postcommercialisation : hypersensibilité, dyspnée, bronchospasme, tachycardie, congestion nasale, épistaxis, céphalées, œdème palpébral, fatigue, malaise et réactions au site d'application incluant œdème nasal et gêne nasale. Des réactions allergiques ont été rarement signalées au cours de la période de surveillance post-commercialisation.

Tableau 1 : Incidence des manifestations indésirables les plus fréquentes⁺ chez les patients traités par le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] ou un vaporisant nasal placebo.

SYSTÈME ORGANIQUE	INCIDENCE (%)	
	LIVOSTIN [®]	PLACEBO
	Vaporisant nasal (n = 702)	Vaporisant nasal (n = 427)
<u>Système respiratoire</u>	<u>10,4</u>	<u>9,6</u>
irritation nasale	5,4	5,6
épistaxis	1,0	< 1,0
Toux, irritation de la gorge, trouble respiratoire, obstruction nasale majeure et prurit nasal ont été < 1 % dans le groupe recevant LIVOSTIN [®] et n'ont pas été signalés dans le groupe recevant le placebo. Les autres manifestations (sécheresse du nez, rhinorrhée, dyspnée, démangeaisons de la gorge) ont été < 1 % dans les deux groupes.		
<u>Système nerveux central</u>	<u>7,7</u>	<u>7,0</u>
somnolence	3,8	3,5
mal de tête	3,1	3,0
étourdissements	< 1,0	< 1,0
<u>Yeux</u>	<u>3,0</u>	<u>2,1</u>
irritation des yeux ⁺⁺	2,6	1,9
<u>Autres</u>		
sécheresse de la bouche	3,3	2,6
lassitude	1,4	< 1,0
Œdème facial, éruption cutanée, perte de l'acuité auditive, prurit de l'oreille externe et altérations du goût ont été < 1 % dans le groupe recevant LIVOSTIN [®] et n'ont pas été signalés dans le groupe recevant le placebo. Les autres manifestations (douleurs abdominales, augmentation de l'appétit, nausées et augmentation du poids) ont été < 1 % dans les deux groupes.		

⁺ Signalées plus d'une fois dans le groupe recevant LIVOSTIN[®].

⁺⁺ L'irritation des yeux observée dans le groupe recevant le vaporisant nasal à la lévocabastine a été surtout signalée par les patients qui recevaient à la fois le vaporisant nasal et des gouttes ophtalmiques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne dispose pas d'expérience sur le surdosage avec le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine). On ne peut exclure la possibilité que le sujet qui absorberait accidentellement le contenu du flacon ressentirait un certain effet sédatif.

En cas d'ingestion accidentelle, il faut conseiller au patient de boire beaucoup de liquides non alcoolisés afin d'accélérer l'élimination rénale du chlorhydrate de lévocabastine. Le traitement des surdosages devrait inclure des mesures générales de soutien.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, contacter le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Adultes et enfants (12 à 65 ans) : la posologie habituelle est de 2 vaporisations (50 µg/vaporisation) du vaporisant nasal LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine) dans chaque narine, 2 fois par jour. La posologie peut être augmentée à 2 vaporisations 3 ou 4 fois par jour.

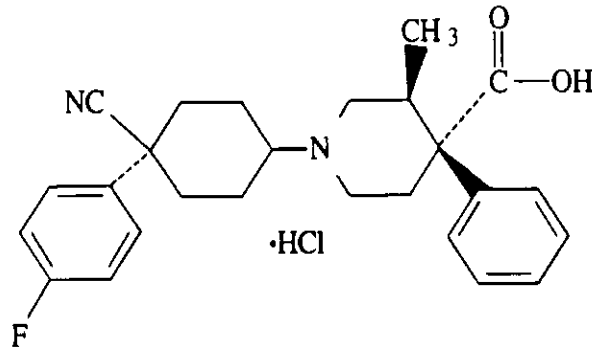
Il est inutile de continuer le traitement pendant plus de 3 jours si on n'observe pas d'amélioration. Aucune étude clinique ne justifie le maintien du traitement continu pendant plus de 10 semaines.

Comme le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] est présenté sous forme de microsuspension, on doit agiter le flacon avant chaque emploi. On avisera les patients de dégager leurs voies nasales avant de vaporiser le produit et d'inhaler par le nez pendant la vaporisation. Avant d'utiliser le vaporisateur pour la première fois, on doit remplir le réservoir de la pompe en l'amorçant jusqu'à obtention d'une vaporisation fine.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom commercial : LIVOSTIN®
Nom propre : chlorhydrate de lévocabastine
Nom chimique : monochlorhydrate d'acide (-)-[3s-[1(cis),3 α ,4 β]]-1-[4-cyano-4-(4-fluorophényl)cyclohexyl]-3-méthyl-4-phényl-4-pipéridinocarboxylique
Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{26}H_{29}FN_2O_2 \cdot HCl$

Poids moléculaire : 456,99

Description : Le chlorhydrate de lévocabastine est une poudre blanche à presque blanche avec une température de fusion de > 300 °C, un pK_{a1} de 3,1 et un pK_{a2} de 9,7. Il est franchement soluble dans le diméthylsulfoxyde, soluble dans le N,N-diméthylformamide et le méthanol, légèrement soluble dans le propylène glycol, le polyéthylène glycol et l'éthanol. Dans un milieu aqueux, la solubilité est fonction du pH, avec une solubilité minimale à un pH de 4,1 à 9,8. Le coefficient de partage logarithmique (n-octanol/tampon aqueux à un pH de 8,0) est de 1,82.

Composition

Le vaporisant nasal LIVOSTIN® (chlorhydrate de lévocabastine) se présente sous forme de microsuspension (pH 6 à 8). Un ml renferme du chlorhydrate de lévocabastine (équivalent à 0,5 mg de lévocabastine) comme ingrédient actif, 0,15 mg de chlorure de benzalkonium comme agent de conservation et du propylène glycol, du polysorbate 80, du phosphate disodique, du phosphate monosodique, de l'édétate disodique, de l'hypermellose et de l'eau comme excipients inactifs.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] devrait être conservé à température ambiante (15 à 30 °C).

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine) est offert en flacon en plastique de 15 ml, renfermant 15 ml de microsuspension blanche.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamie

LIVOSTIN[®] (chlorhydrate de lévocabastine) est un antagoniste des récepteurs histaminiques H₁ ayant une structure novatrice.

Toutes les études *in vivo*, ainsi que les études réalisées sur des tissus isolés et sur les récepteurs, font ressortir une seule caractéristique qui serait responsable de l'activité anti-allergique de la lévocabastine : sa forte affinité pour les récepteurs H₁, assurant une fixation ferme et rapide.

In vivo :

Chez les rats, les cobayes et les chiens, la lévocabastine administrée par voie systémique a été un puissant inhibiteur des effets histaminiques que l'on sait liés aux récepteurs H₁ (voir le tableau 2). La lévocabastine est entrée en action rapidement (en moins d'une heure) et est restée active pendant environ 24 heures, à des doses inférieures à 0,010 mg/kg.

Tableau 2 : Activité de la lévocabastine dans divers modèles de réactions allergiques

<u>Animal</u>	<u>Test</u>	<u>Dose ou concentration active</u>
Cobayes	Létalité due à l'histamine	DE ₅₀ (p.o.) 0,0009 mg/kg
Cobayes	Réaction de dyspnée due à l'histamine	DE ₅₀ (p.o.) 0,005 mg/kg
Cobayes	Bronchoconstriction due à l'histamine	DE ₅₀ (i.v.) 0,005 mg/kg
Rats	Létalité due au composé 48/80	DE ₅₀ (p.o.) 0,0020 mg/kg
Chiens	Réaction cutanée à l'allergène de l'ascaris	DE ₅₀ (p.o.) 0,0035 mg/kg

Le mode d'action de la lévocabastine semble être remarquablement sélectif étant donné qu'elle ne protège pas de la dyspnée entraînée par la sérotonine et l'acétylcholine en aérosol lorsqu'elle est administrée à une dose 500 fois plus importante que la dose efficace pour l'histamine en aérosol.

Chez les rats, des doses uniques orales s'élevant jusqu'à 160 mg/kg n'ont pas influencé la neurotransmission (par l'intermédiaire de l'acétylcholine, de la sérotonine, de la dopamine ou de l'acide gamma-amino-butyrique) et n'ont entraîné aucun changement des fonctions organiques normales (comme la consommation alimentaire et l'activité locomotrice) ou au niveau d'une série de réponses (comme les réponses inflammatoire et cardiovasculaire). L'activité la plus marquée a été un ptosis observé chez des rats recevant 65,1 mg/kg (46 500 fois la dose anti-allergique).

Des doses de 6,36 mg/kg de lévocabastine ont empêché les vomissements provoqués par l'apomorphine chez les chiens et on a noté un antagonisme de la dopamine périphérique (indiqué par une augmentation des taux de prolactine chez des souris femelles) en cas d'administration répétée de doses toxicologiquement élevées (12,9 et 52 mg/kg).

Chez les chiens, des doses de 0,16 mg/kg par voie orale et de 0,5 mg/kg par voie i.v. de lévocabastine n'ont pas eu d'effet significatif sur les schémas de sommeil et d'éveil, ni sur les paramètres cardiaques, hémodynamiques ou respiratoires. Pareillement, chez les chiens anesthésiés, des doses cumulatives s'élevant jusqu'à 0,50 mg/kg n'ont pas eu d'effet cardiaque ou hémodynamique.

In vitro :

On a observé que la lévocabastine présente un niveau élevé de sélectivité *in vitro*, lors d'études biochimiques (récepteurs et recaptage des neurotransmetteurs) et d'expériences sur des tissus isolés quand les observations ont inclus les interactions avec les β -adrénergiques et les peptides et l'interférence avec l'activité myogène.

La lévocabastine a inhibé de façon presque aussi puissante l'activité contractile de la trachée (DE_{50} : 0,0081 mg/L) et de l'iléon (DE_{50} : 0,0316 mg/L) due à l'histamine chez des cobayes. À une concentration de 10^{-5} M, la lévocabastine n'a pas entraîné de libération d'histamine par ces cellules en réponse à un antigène par les mastocytes péritonéaux de rats ni inhibé la libération d'histamine. Les expériences sur la fixation aux récepteurs ont indiqué que la lévocabastine interfère de façon marquée avec la fixation de la 3H -pyrilamine au cervelet du cobaye ($K_i = 4,2$ nM, avec un temps d'incubation de 240 minutes). Les expérimentateurs ont également observé que la lévocabastine administrée à des doses très faibles occupe les récepteurs H_1 de l'histamine dans les poumons.

La lévocabastine est restée sans effet lors des épreuves mesurant l'interférence avec l'action des enzymes microsomiaux. Son potentiel d'interaction médicamenteuse semble être extrêmement faible.

Pharmacocinétique

Une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la lévocabastine chez les rats, les lapins et les chiens mâles, ainsi que chez l'être humain, a été réalisée après l'administration d'une dose intraveineuse unique (tableau 3). Le volume de distribution apparent (Vd_{ss}) et la fraction du médicament non liée (f_u) par les protéines plasmatiques ont été très similaires chez les rats, les chiens, les lapins et l'être humain. La clairance plasmatique chez l'être humain a toutefois été de quatre à six fois plus faible que dans les trois espèces animales. Il s'ensuit que la demi-vie d'élimination a été plus longue chez l'être humain (35 à 40 heures, par comparaison avec 6 heures chez les rats, 10 heures chez les lapins et 12 heures chez les chiens). Les valeurs de l'ASC et les taux plasmatiques à l'état d'équilibre, après normalisation pour la dose, ont été également plus élevés chez l'être humain que dans les espèces animales. Chez l'être humain, après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 0,2 mg de lévocabastine, on pouvait décrire la pharmacocinétique par un modèle ouvert à deux compartiments, bien que la contribution de la phase de distribution ne représente que 1,2 % de la courbe de la concentration plasmatique totale en fonction du temps.

Tableau 3 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la lévocabastine chez les rats, les lapins et les chiens mâles, ainsi que chez l'être humain après l'administration d'une dose intraveineuse unique.

PARAMÈTRE	RAT	LAPIN	CHIEN	ÊTRE HUMAIN
Dose (mg/kg)	0,1	0,1	0,2	0,0027
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0,36	1,72	0,96	0,59
$t_{1/2\beta}$ (h)	6,0	10,1	12,2	32,9
Cl_t (ml.h ⁻¹ .kg ⁻¹)	162	163	111	25,1
V_c (l.kg ⁻¹)	0,92	1,02	1,24	0,60
$V_{d_{ss}}$ (l.kg ⁻¹)	1,36	1,73	1,83	1,13
$V_{d\beta}$ (l.kg ⁻¹)	1,40	2,35	1,95	1,15
ASC _{0-∞} (ng.ml ⁻¹ .h)	670	624	1 836	115
ASC _{0-∞} normalisée à 0,1 mg/kg	670	624	918	4 259
f_u (%)	46,5	53,2	52,8	55,3

Après l'administration d'une dose orale unique, la lévocabastine a été bien absorbée dans toutes les espèces étudiées et la biodisponibilité a été complète chez l'être humain et les chiens. Après l'administration de doses orales uniques de 0,5, 1 et 2 mg de lévocabastine à des volontaires en bonne santé, l'absorption a été rapide et complète avec un T_{max} de 2 heures; la biodisponibilité absolue était de 101 à 120 %.

Après l'application intranasale d'une dose de 50 µg/vaporisation, environ 30 à 45 µg de lévocabastine ont été absorbés. La lévocabastine atteint sa concentration plasmatique maximale environ trois heures après l'administration par voie nasale.

Après l'administration de doses répétées, l'état d'équilibre a été atteint en 2 à 6 jours chez les rats et les chiens, et en 7 jours chez l'être humain. Les niveaux moyens de l'état d'équilibre de la lévocabastine ont augmenté de façon proportionnelle à la dose après l'administration intraveineuse chez les rats et les chiens (0,05 à 0,2 mg/kg) et après l'administration orale chez les rats et les souris (2,5 à 40 mg/kg), et chez les chiens (5 à 20 mg/kg). Chez l'être humain, les concentrations plasmatiques après l'application nasale chronique de

lévocabastine sont linéaires et prévisibles à partir des données regroupées avec les doses uniques. L'absorption de la lévocabastine par la muqueuse nasale, et la distribution et l'élimination du médicament ne sont pas modifiées pendant l'administration de doses multiples.

La lévocabastine a été rapidement et assez uniformément distribuée dans les divers tissus. Chez les rats, les taux dans la plupart des tissus ont été similaires ou jusqu'à 4 fois plus élevés que les taux plasmatiques. Les taux les plus faibles (3 à 8 fois plus faibles que les taux plasmatiques) ont été retrouvés dans le cerveau et les taux les plus élevés ont été observés dans le foie (6 fois plus élevés que dans le plasma). Après l'administration orale à des rats, on a observé un niveau remarquable de captage dans la cavité nasale et les glandes lacrymales. Chez les rates gravides, les taux dans les tissus et les liquides organiques de la mère et du fœtus se sont rapidement équilibrés après l'administration intraveineuse et orale. La radioactivité chez la mère et le fœtus, qui consistait exclusivement en lévocabastine sous forme inchangée à tous les moments de vérification, a disparu des tissus maternels et fœtaux selon la même demi-vie que dans le plasma.

Après l'administration orale d'une dose unique de ³H-lévocabastine, la radioactivité plasmatique a été presque exclusivement due à la molécule mère dans toutes les espèces animales étudiées, ainsi que chez l'être humain. Le métabolisme de la lévocabastine chez l'être humain a été très similaire à celui observé chez les lapins et les chiens; la glucuroconjugaison de l'ester et sa déglucuroconjugaison ultérieure ont été les seules voies métaboliques qu'on ait pu observer chez ces espèces. Une étude du métabolisme et de l'excrétion chez l'être humain a indiqué qu'environ 70 % d'une dose orale de lévocabastine a été excrétée dans l'urine sous forme inchangée. L'acylglucuroconjugué de la lévocabastine a été le principal métabolite dans l'urine et représentait environ 10 % de la dose. Dans toutes les espèces examinées, la lévocabastine sous forme inchangée a été le principal élément de l'excrétion urinaire et fécale.

Après l'administration orale de ³H-lévocabastine, la radioactivité a été éliminée rapidement (73 à 83 % de la dose dans les 24 heures) dans la plupart des espèces animales étudiées. Quarante-huit heures après l'administration orale, l'excrétion était presque complète chez les souris, les lapins, les chiens et les rates, mais pas chez les rats, en raison d'une circulation entérohépatique plus importante des métabolites. Chez les lapins, les souris et les rats mâles, les fractions de la radioactivité excrétées dans l'urine étaient similaires aux fractions retrouvées dans les selles. Chez les rates, on a noté une excrétion prédominante dans l'urine, alors que, chez les chiens, l'excrétion dans les selles était plus du double de celle observée dans l'urine. Chez l'être humain, l'excrétion a été plus lente que dans les espèces animales et on a retrouvé 54 % dans l'urine et 12 % dans les selles dans les quatre jours suivant l'administration.

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la lévocabastine administrée par voie orale ont été examinés chez des sujets ne recevant pas de dialyse et chez des sujets soumis à l'hémodialyse régulière. Par rapport à des volontaires en bonne santé, ces patients présentaient une altération de l'absorption orale de lévocabastine, une baisse de l'excrétion urinaire du médicament sous forme inchangée et une demi-vie prolongée (de 36 à 95 heures); l'exposition globale à la lévocabastine basée sur l'ASC était augmentée de 56 %. Bien qu'une hémodialyse de 6 heures commencée 4 heures après l'administration de lévocabastine ait éliminé 10 % de la dose orale, la demi-vie terminale et l'aire totale sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps n'étaient pas tellement différentes entre les patients dialysés et les non dialysés.

Chez l'être humain, la fixation de la lévocabastine aux protéines plasmatiques était liée au pH et était en moyenne de $54,7 \pm 1,6$ % à des concentrations plasmatiques de 10 ng/ml. La fixation aux protéines plasmatiques augmentait avec le pH et était de 40 % à un pH de 7,0, de 55 % à un pH de 7,4 et de 67 % à un pH de 7,8. Chez l'être humain, l'albumine a été la principale protéine plasmatique à laquelle la lévocabastine s'est fixée.

L'analyse *in vitro* de la fixation de la lévocabastine aux protéines plasmatiques n'a indiqué aucune modification entraînée par l'imipramine, le propranolol, la diphénylhydantoïne, le diazépam, la cimétidine, l'indométhacine ou le kétoconazole. En présence de concentrations élevées de sulfaméthazine, de tolbutamide et de warfarine, la fraction non liée de lévocabastine a augmenté légèrement, mais ces changements sont restés mineurs et n'étaient pas pertinents au point de vue clinique pour un médicament dont une fraction de 55 % est liée aux protéines plasmatiques. À une concentration élevée de lévocabastine, de l'ordre de 50 ng/ml, on n'a noté aucun changement de la fixation aux protéines plasmatiques de l'imipramine ($89,1 \pm 1,4$ %), du propranolol ($85,3 \pm 1,2$ %), de la diphénylhydantoïne ($85,5 \pm 1,2$ %), de la warfarine ($97,3 \pm 0,3$ %), du kétoconazole ($98,3 \pm 0,1$ %) et du diazépam ($98,5 \pm 0,1$ %).

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées chez des volontaires en bonne santé pour évaluer l'application nasale simultanée de lévocabastine et d'oxymétazoline. L'oxymétazoline peut temporairement réduire l'absorption dans la grande circulation de la lévocabastine administrée par voie nasale. Toutefois, après des applications simultanées répétées, l'absorption de la lévocabastine n'était plus influencée par le décongestionnant.

La co-administration de kétoconazole ou d'érythromycine, tous deux inhibiteurs du CYP3A4, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la lévocabastine administrée par voie intranasale. La lévocabastine intranasale n'a pas influencé la pharmacocinétique de la loratadine.

En plus des évaluations subjectives réalisées pendant les essais cliniques, les effets centraux possibles du vaporisant nasal de lévocabastine ont été étudiés dans des études de psychorendement spécialement conçues.

Dans une étude, l'association du vaporisant nasal et du diazépam n'a pas révélé d'effet régulier sur le rendement psychomoteur. Quand on a administré 0,8 g d'alcool par kg en association avec le vaporisant nasal à l'état d'équilibre, le seul changement significatif de l'ÉEG a été une augmentation de l'onde thêta. Dans des tests psychométriques objectifs, une légère réduction de la précision a été observée, mais les délais de réaction n'ont pas été modifiés. On en a conclu que, quand le vaporisant nasal de lévocabastine est utilisé trois fois par jour, rien n'indique qu'il a des effets centraux; quand la lévocabastine est associée à la prise d'alcool, une légère interaction semble possible et quand elle est administrée avec du diazépam, aucune potentialisation n'est à prévoir.

Une deuxième étude en double aveugle contrôlée par placebo a été menée dans le but de séparer l'effet « pur » de l'alcool des effets découlant de l'interaction de l'alcool avec la lévocabastine. La lévocabastine a été administrée à raison de deux vaporisations trois fois par jour (0,5 mg/ml) sur une période de 10 jours (pour assurer l'obtention de l'état d'équilibre) alors que l'alcool a été ingéré à raison de 0,7 g/kg. On a enregistré les données concernant le comportement psychomoteur avant l'ingestion d'alcool. De plus, les effets de l'administration ponctuelle de la lévocabastine sur le comportement psychomoteur ont été enregistrés après la première dose. Des tests psychomoteurs au niveau de la vigilance cognitive, de la mémoire et des temps de réaction ont été faits. La nature nuisible de l'éthanol était évidente dans tous les tests de comportement psychomoteur, mais on n'a observé aucun effet attribuable à la lévocabastine. On conclut dans ce rapport qu'il n'existe aucun signe d'une interaction au niveau psychomoteur entre la lévocabastine et l'alcool.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La mortalité n'a été suffisamment importante pour permettre le calcul de la DL₅₀ que parmi les chiens (tableau 4). Aucune différence marquée entre les sexes ou les espèces n'a été observée. Quand on a administré

des doses très élevées par voie orale (1 280 mg/kg), les effets relevaient surtout du SNC, comme la ptose périphérique, la sédation et une baisse passagère de l'activité. Une application dermique de 2 g/kg (le maximum applicable) n'a pas entraîné de réaction défavorable chez les lapins. Aucun effet spécifique lié au médicament n'a été observé à l'autopsie chez aucune espèce animale.

Dans une étude sur l'inhalation qui a exposé des rats à la lévocabastine à raison de 1 g/m³ pendant 4 heures, la seule observation a été une baisse passagère de l'activité générale. Aucun effet lié au médicament n'a été observé à l'autopsie.

Tableau 4 : Études de toxicité de la lévocabastine après dose unique

Animaux	Voie d'administration	Formulation	Nombre d'animaux	DL ₅₀ 14 jours
Études pilotes de toxicité à dose unique :				
souris	orale	suspension 0,5 mg/ml	10 M 10 F	> 25 mg/kg
	i.v.	solution 0,5 mg/ml	10 M 10 F	> 0,5 mg/souris
	i.v.	solution 2,5 mg/ml	5 M 5 F	> 2,5 mg/souris
rat	orale	suspension 0,5 mg/ml	10 M 10 F	> 22 mg/kg
	i.v.	solution 0,5 mg/ml	10 M 10 F	> 2 mg/rat
	i.v.	solution 2,5 mg/ml	5 M 5 F	> 10 mg/rat
chien	orale	suspension 0,5 mg/ml	2 M 2 F	> 4,5 mg/kg
	i.v.	solution 0,5 mg/ml	4 M 4 F	> 25 mg/chien
	i.v.	solution 2,5 mg/ml	2 M 2 F	> 125 mg/chien
Études de toxicité à dose unique :				
souris	orale	suspension 0,5 mg/ml	10 M 10 F	> 2 560 mg/kg
rat	orale	suspension 0,5 mg/ml	10 M 10 F	> 2 560 mg/kg
	inhalation	poudre cristalline	5 M 5 F	> 1 g/m ³ pendant 4 heures
lapin	peau abrasée	poudre cristalline	5 M 5 F	> 2 g/kg
	peau non abrasée	poudre cristalline	5 M 5 F	> 2 g/kg
chien	orale	suspension 0,5 mg/ml	4 M 4 F	≈ 2 560 mg/kg

Toxicité chronique

Le tableau 5 résume les études de toxicité chronique réalisées auprès de diverses espèces animales. Après l'administration orale à des rats Wistar, des doses de 10 mg/kg et des doses de 2,5 mg/kg se sont révélées non toxiques dans les études de 3 mois et de 6 mois respectivement, alors qu'après l'administration intraveineuse les doses non toxiques étaient de 0,05 et de 0,10 mg/kg respectivement. Chez des chiens beagles, des doses de 5 mg/kg étaient non toxiques dans les études de 3 mois et de 12 mois, et des doses de 20 mg/kg étaient non toxiques dans l'étude de 3 mois seulement. Après l'administration intraveineuse, des doses de 0,05, de 0,1 et de 0,20 mg/kg étaient non toxiques chez les chiens beagles.

Des signes cliniques liés au SNC (ptosis, horripilation) et la mort de 2 mâles ont été observés parmi les rats recevant 160 mg/kg/jour (environ 10 000 fois la dose nasale maximale chez l'être humain) (tableau 5). Des effets sur le SNC (baisse de l'activité générale) ont également été observés chez des chiens recevant 80 mg/kg (environ 5 000 fois la dose nasale maximale chez l'être humain) pendant 12 mois et, à un moindre degré, chez ceux recevant 20 mg/kg (environ 1 200 fois la dose nasale maximale chez l'être humain). Aucune anomalie ophtalmique spécifique liée au médicament n'a été observée dans les études. L'administration orale de lévocabastine a réduit le poids corporel de rats recevant 10 mg/kg/jour (dans l'étude de 6 mois uniquement) et de ceux recevant 40 mg/kg/jour et 160 mg/kg/jour, ainsi que chez les chiens recevant 20 et 80 mg/kg/jour dans l'étude de 12 mois.

Certains changements hématologiques ont été observés, mais ils restaient tous dans la gamme normale ou à la limite de la gamme normale. Dans l'étude de 12 mois réalisée auprès de chiens, la dose de 80 mg/kg et, à un moindre degré, celle de 20 mg/kg ont entraîné une augmentation de l'haptoglobine et une baisse du cholestérol et de l'albumine. Certains autres paramètres du sérum (augmentation de la phosphatase alcaline et du phosphate inorganique) ont changé pendant la dernière partie de cette étude, mais les valeurs sont restées dans les limites de la normale. Aucune altération spécifique des paramètres urinaires n'a été observée, à part une baisse du pH (mâles) et de la créatinine, et la présence de globules rouges et de cellules épithéliales adipeuses dans le culot urinaire de rats recevant 160 mg/kg. Dans la plupart des études orales, les expérimentateurs ont noté une tendance à une augmentation du tissu adipeux surrénalien avec un poids plus élevé des surrénales. Chez les rats recevant la dose toxique la plus élevée, 160 mg/kg, on a noté surtout les changements suivants du point de vue histologique : des modifications rénales, la stimulation des glandes mammaires (également observée avec les doses de 40 mg/kg dans l'étude de 3 mois), un aspect rappelant plus l'état de repos des voies génitales chez les femelles et la dégénérescence de l'épithélium germinatif testiculaire chez les mâles. Chez

certaines chiens, une baisse de l'activité sécrétrice de la prostate a été observée avec la dose de 80 mg/kg (étude de 12 mois).

Dans les études de toxicité intraveineuse et l'étude de toxicité dermique, aucune altération spécifique liée au médicament n'a été observée, à part une légère baisse du poids corporel des rats mâles recevant 0,20 mg/kg (12 fois la dose nasale maximale chez l'être humain).

Tableau 5 : Sommaire de toxicité chronique

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	NOMBRE ET SEXE D'ANIMAUX/GROUPE	DOSE (mg/100 g de nourriture)	DOSE (mg/kg) ^a		DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS
				mâles	elles		
Rats Wistar	Orale	20 M 20 F	10, 40, 160	9,0 36,0 145,1	10,0 41,1 172,7	3 mois	- à 10 mg/kg : pas d'effet défavorable; - à 40 et 160 mg/kg : baisse de la consommation alimentaire et du gain pondéral, stimulation des glandes mammaires et augmentation du tissu adipeux surrénalien dans les zones glomérulée et fasciculée; augmentation de l'urobilinogène (F); - à 160 mg/kg : augmentation des hétérophiles segmentés, baisse de l'hématocrite, de l'hémoglobine, des globules rouges, des lymphocytes, des taux de protéines sériques (dans la gamme normale); - analyse d'urine : baisse de la créatinine et du pH (M); - changements au niveau des tissus : augmentation des surrénales et des ovaires (F); - gonflement de la substance médullaire des reins avec desquamation des cellules épithéliales, dégénérescence de l'épithélium germinatif testiculaire et baisse de la spermatogénèse; - baisse de l'activité cyclique dans les voies génitales (F);
	i.v.	20 M 20 F	0,05; 0,10; 0,20			1 mois	- à 0,20 mg/kg : baisse de la consommation alimentaire et du gain pondéral chez les M.
Rats Fisher	Orale	20 M 20 F	2,5, 10, 40	1,6 6,4 27,0	2,3 9,0 38,8	6 mois	- à 2,5 mg/kg : baisse du poids corporel; - à 10 mg/kg : baisse du poids corporel, changements hématologiques (dans la gamme normale), augmentation du poids des surrénales; - à 40 mg/kg : même que pour 10 mg/kg, mais plus marqué; gaspillage de nourriture plus important chez les F.
Chiens beagles	Orale	3 M 3 F	5, 20 et 80			3 mois	- pas d'effet défavorable avec 5 et 20 mg/kg; - augmentation du tissu adipeux dans les surrénales et augmentation du gain pondéral à 80 mg/kg.
	Orale	4 M 4 F	5, 20 et 80			12 mois	- à 5 mg/kg : pas d'effet défavorable; - à 20 mg/kg : baisse passagère de l'activité générale; augmentation de la phosphatase alcaline dans les 6 derniers mois (dans la gamme normale); augmentation du poids du foie et du poids corporel; - à 80 mg/kg : comme à 20 mg/kg avec, en plus, baisse permanente de l'activité générale avec décubitus; augmentation passagère des leucocytes et des neutrophiles en bandes (dans la gamme normale); augmentation passagère du phosphate inorganique (dans la gamme normale); augmentation terminale des chlorures; augmentation modérée du poids de la rate, du pancréas et des surrénales; augmentation du dépôt de pigment hépatocellulaire; baisse de l'activité sécrétrice dans la prostate de certains chiens.
	i.v.	4 M 4 F	0,05; 0,10; 0,20			1 mois	- aucune réaction indésirable n'a été notée.
Lapins New Zealand White	Dermique	5 M 5 F	0,5			21 jours	- irritation non progressive aux sites d'administration.

^a Dose quotidienne moyenne exprimée en mg/kg de poids corporel, calculée à partir de la consommation alimentaire et du poids corporel.

Études de carcinogénicité

La lévocabastine a été administrée par voie orale à 3 groupes de 50 souris Swiss albinos mâles et de 50 femelles aux doses de 3,0; 12,1 et 49,0 mg/kg chez les mâles, et de 3,2; 12,9 et 52,0 mg/kg chez les femelles, tous les jours, pendant 20 mois (tableau 6). Les doses de 12,9 et de 52 mg/kg administrées aux femelles (800 et 3 200 fois la dose nasale maximale chez l'être humain) ont entraîné une augmentation, liée au médicament et à la dose, et à médiation prolactinienne, de l'hyperplasie de l'hypophyse et de la stimulation des glandes mammaires associée à une augmentation des adénocarcinomes mammaires et des adénomes hypophysaires.

La lévocabastine a été administrée à 3 groupes de 50 rats Wistar SPF (exempts d'organismes pathogènes spécifiques) mâles et de 50 femelles aux doses de 1,5; 6,1 et 24 mg/kg pour les mâles, et de 2,0; 9,0 et de 34 mg/kg pour les femelles, tous les jours, pendant 24 mois (tableau 6). La mortalité globale (y compris parmi les animaux témoins) a été d'environ 50 % chez les mâles et de 40 % chez les femelles. Des effets toxiques ont été observés sous forme d'altération du gain pondéral avec toutes les doses et de changements histopathologiques non néoplasiques parmi les mâles recevant la dose élevée. Pour ce qui est de l'incidence de changements néoplasiques, on peut conclure que la lévocabastine administrée aux doses maximales ayant été examinées n'est pas carcinogène chez les rats.

Tableau 6 : Sommaire des études de carcinogénicité

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	NOMBRE ET SEXE DES ANIMAUX/ GROUPE	DOSE (mg/100 g de nourriture)	DOSE (mg/kg /jour) ^a	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS
Souris Swiss albinos	Orale, dans la nourriture	50 M _____ 50 F	2,5; 10 et 40	3,0; 12,1 et 49,0 _____ 3,2; 12,9 et 52,0	20 mois	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la mortalité parmi les femelles recevant la dose élevée; - augmentation liée à la dose de l'incidence de masses sous-cutanées dans les glandes mammaires des femelles; - baisse du poids corporel chez les mâles recevant la dose élevée; - augmentation liée à la dose de l'incidence de stimulation des glandes mammaires, de masses tissulaires dans les glandes mammaires et d'intumescence de l'hypophyse; - baisse de l'incidence des utérus tuméfiés; - augmentation des globules blancs avec la dose élevée.
Rats Wistar en condition SPF	Orale, dans la nourriture	50 M _____ 50 F	2,5; 10 et 40	1,5; 6,1 et 24,0 _____ 2,0; 9,0 et 34,0	24 mois	<ul style="list-style-type: none"> - baisse du poids corporel liée à la dose chez les mâles; - augmentation du poids corporel chez les femelles; - augmentation de l'incidence de testicules petits et mous chez les mâles recevant la dose élevée; - augmentation de l'incidence de masses tissulaires dans les glandes mammaires chez les femelles recevant la dose élevée.

^a Dose quotidienne moyenne exprimée en mg/kg de poids corporel, calculée à partir de la consommation alimentaire et du poids corporel.

Mutagénicité

Le potentiel mutagène de la lévocabastine a été évalué dans 4 systèmes de test : le test d'Ames de mutation réverse avec *Salmonella typhimurium* (avec ou sans activation enzymatique), le test de létalité récessive liée au sexe sur *Drosophila melanogaster*, un test du micronoyau chez des rats et un test de létalité dominante chez des souris mâles et femelles. La lévocabastine n'a indiqué aucun potentiel mutagène aux doses s'élevant jusqu'à 40 mg/kg dans ces tests.

Autres tests

Sensibilisation dermique chez les cobayes

La lévocabastine a été classifiée comme ayant un « faible » potentiel pour entraîner la sensibilisation dermique étant donné que le taux de sensibilisation était zéro quand on l'a étudié à l'aide de la technique de maximisation de Magnusson chez des cobayes.

Études de reproduction et de tératogénicité

Des études de segments I (fécondité), II (embryotoxicité et tératogénicité) et III (périnatales et postnatales) ont été réalisées chez des rats (par l'entremise de la nourriture). Pareillement, des études de segment II ont été réalisées par gavage chez des souris, des rats et des lapins (tableau 7).

Dans les études de segments I et III, les doses s'élevant jusqu'à 20 mg/kg n'ont eu aucun effet sur la fécondité ni sur les paramètres périnataux et postnataux.

Dans l'étude de segment II chez les souris, des doses de 10 et de 40 mg/kg n'ont pas entraîné d'effets défavorables, alors que des doses de 160 mg/kg ont entraîné une plus grande fréquence de résorptions de l'embryon et d'effets tératogènes.

Dans les études de segment II chez les rats, des doses s'élevant jusqu'à 20 mg/kg n'ont pas entraîné d'effet embryotoxique ou tératogène, alors que des doses de 40 mg/kg (dans la nourriture et par gavage) ont eu des effets tératogènes légers. Les doses de 160 mg/kg ont entraîné des effets toxiques chez les mères, ainsi que des effets tératogènes et une augmentation des résorptions.

Dans l'étude de segment II chez les lapins, aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé avec des doses s'élevant jusqu'à 20 mg/kg (1 200 fois la dose nasale recommandée).

Tableau 7 : Sommaire des études de reproduction et de tératogénéicité

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	TYPE D'ÉTUDE	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE (mg/100 g de nourriture)	DOSE (mg/kg) ^a		OBSERVATIONS
					mâle	female	
Rats Wistar	Orale	Fécondité des mâles et des femelles (segment I)	59 jours avant l'accouplement chez 20 mâles/ groupe; à partir du 14 ^e jour avant l'accouplement et pendant toute la gestation chez 20 femelles/groupe	0 5 10 20	4,7 ^b 9,0 18,2	5,9 ^b 13,4 28,2	Baisse du poids corporel chez les rats mâles recevant 20 mg/kg; augmentation du poids et de la consommation alimentaire chez les rates recevant 10 et 20 mg/kg. Aucun effet défavorable sur la fécondité des rats et des rates n'a pu être détecté.
Souris Cobs CD1	Orale	Embryotoxicité et tératogénéicité (segment II)	du 6 ^e au 16 ^e jour de gestation chez 30 souris/groupe	0 10 40 160			Aucun effet chez les mères ni les embryons et aucun effet tératogène avec les doses de 10 et de 40 mg/kg. À la dose de 160 mg/kg, des effets toxiques maternels, une augmentation des résorptions d'embryons et une légère tératogénéicité (paupières ouvertes chez 15 souris sur 147) ont été observés.
Rats Wistar	Orale - par la nourriture	Embryotoxicité et tératogénéicité (segment II)	du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation chez 20 rates/groupe	0 5 10 20 40 160		5,7 11,0-11,7 ^c 23,8 45,0 143,1	Jusqu'à la dose de 20 mg/kg, aucun effet défavorable n'a été observé. À la dose de 40 mg/kg, de légers effets tératogènes ont été observés (polydactylie chez 13 fœtus sur 209). À la dose de 160 mg/kg, des effets toxiques maternels, une augmentation des résorptions d'embryons et une augmentation de l'incidence de la polydactylie (34/36) et de brachygnathie (12/36) ont été notés.
	Orale - par gavage	Embryotoxicité et tératogénéicité (segment II)	du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation chez 24 rates/groupe	0 10 40 160			À la dose de 10 mg/kg, aucun effet défavorable n'a été observé. À la dose de 40 mg/kg, de légers effets tératogènes ont été observés (polydactylie chez 3 fœtus sur 237) ont été observés. À la dose de 160 mg/kg, des effets toxiques maternels, une augmentation des résorptions d'embryons et des effets tératogènes (polydactylie chez 22 fœtus sur 22) ont été observés.
Lapines New Zealand White	Orale - par gavage	Embryotoxicité et tératogénéicité (segment II)	du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation chez 15 lapines/ groupe	0 5 10 20			Aucun effet défavorable n'a été observé sur la descendance quelle que soit la dose.
Rats Wistar	Orale	Toxicité périnatale et postnatale (segment III)	du 16 ^e jour de gestation à la 3 ^e semaine d'allaitement comprise chez 20 rates/groupe	0 5 10 20		5,6 10,7 21,7	Aucun effet défavorable n'a été observé quelle que soit la dose administrée.

^aDose quotidienne moyenne exprimée en mg/kg de poids corporel, calculée à partir de la consommation alimentaire et du poids corporel.

^bDoses quotidiennes pendant la période avant la cohabitation. Pendant la période suivant l'accouplement (pour les rates uniquement), les doses quotidiennes étaient de 4,9; 9,8 et 19,3.

^cLes résultats de deux études sont combinés; les deux études comportaient un groupe recevant 10 mg/kg.

RÉFÉRENCES

- 1 Awouters F., Vermeire J., Smeyers F., Vermote P., Van Beck R., Niemegeers C.J.E. Oral antiallergic activity in *Ascaris* hypersensitive dogs: a study of known antihistamines and of the new compounds ramastine (R 57959) and levocabastine (R 50547). *Drug. Dev. Res.*, 1986, 8, 95-102.
- 2 Bende M., Pipkorn V. Topical levocabastine, a selective H₁ antagonist, in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 1987, 42, 512-515.
- 3 Heykants J., Van Peer A., Woestenborghs R., Geuens I., Rombaut N., Vanden Bussche G. Pharmacokinetics and bioavailability of levocabastine (R 50547) in man. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1985, 274, 2, 329-330.
- 4 Kolly M., Pécoud A. Comparison of levocabastine, a new selective H₁ receptor antagonist, and disodium cromoglycate, in a nasal provocation test with allergen. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1986, 22, 389-394.
- 5 Janssens M.M.L., Vanden Bussche G. Levocabastine: an effective topical treatment of allergy rhinoconjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21, suppl. 2, 29-36.
- 6 Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L., Rombaut N. The effect of levocabastine nasal spray in nasal provocation tests. *Int. J. Clin. Pharm. Res.*, 1988, 8, 25-30.
- 7 Pécoud A., Zuber P., Kolly M. Effect of a new selective H₁ receptor antagonist (levocabastine) in a nasal and conjunctival provocation test. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1987, 82, 541-543.
- 8 Rombaut N., Bhatti J.Z., Curran S., Hindmarch I. Effect of topical administration of levocabastine on psychomotor and cognitive function. *Annals of Allergy*, 1991, 67, 75-79.
- 9 Stokbroekx R.A., Luyckx M.G.M., Willems J.J.M., Janssen M., Bracke J.O.M.M., Joosen R.L.P., Van Wauwe J.P. Levocabastine (R 50547): the prototype of a chemical series of compounds with specific H₁-antihistaminic activity. *Drug Dev. Res.*, 1986, 8, 87-93.
- 10 Vanden Bussche G., Rombaut N. The effects of single and repeated topical applications of levocabastine as nasal spray on histamine-induced skin wheal and flare reactions. A comparison with oral levocabastine. *Données internes de Janssen Pharmaceutica*, 1989.
- 11 Van de Heyning P.H., Van Haesendonck J., Creten W., Rombaut N. Effect of topical levocabastine on allergic and non-allergic perennial rhinitis. A double-blind study, levocabastine vs. placebo, followed by an open, prospective, single-blind study on beclomethasone. *Allergy*, 1988, 43, 386-391.
- 12 Verspeelt, J., Vervaet, P., Zuiderwijk, P., Lobatta, R., Amery W.K. Levocabastine : safety update, International Pharmacovigilance Department. *Données internes de Janssen Pharmaceutica*, 1995.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr LIVOSTIN®*

Vaporisant nasal de lévocabastine
à 0,5 mg/ml sous forme de
chlorhydrate de lévocabastine

Ce dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LIVOSTIN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LIVOSTIN® est un médicament délivré sur ordonnance pour le traitement d'allergies chez les personnes âgées de 12 ans ou plus. Le vaporisant nasal est conçu pour le soulagement rapide et durable des symptômes nasaux, comme les éternuements, l'écoulement nasal et les démangeaisons nasales associées aux allergies à l'herbe, aux pollens, aux moisissures, aux poussières ou à d'autres substances.

Les effets de ce médicament :

Lorsque LIVOSTIN® est pulvérisé dans le nez, il aide à réduire les symptômes associés aux allergies, comme les éternuements, l'écoulement nasal et les démangeaisons nasales.

LIVOSTIN® bloque l'action de l'histamine et soulage les symptômes allergiques. L'histamine est une substance chimique libérée par le système immunitaire – défense de l'organisme contre les substances envahissantes – lorsque l'organisme est affecté par des substances auxquelles vous êtes allergique (allergènes).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas LIVOSTIN® si vous êtes allergique à celui-ci ou à l'un de ses ingrédients (voir Les ingrédients non médicinaux sont) ci-dessous. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

L'ingrédient médicinal est :

le chlorhydrate de lévocabastine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

chlorure de benzalkonium, propylène glycol, polysorbate 80, phosphate disodique, phosphate monosodique, édétate disodique, hypromellose et eau.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la monographie du produit.

Les formes posologiques sont :

LIVOSTIN® se présente sous forme de vaporisant nasal. Il s'agit d'une suspension stérile de couleur blanche présentée dans un flacon vaporisateur en plastique renfermant 15 millilitres.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de commencer un traitement par LIVOSTIN®, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte;
- allaitez;
- souffrez d'un trouble rénal.

Si vous souffrez d'un trouble rénal vous ne devriez pas utiliser le vaporisant nasal LIVOSTIN®, sauf sur avis et sous la surveillance de votre médecin.

LIVOSTIN® n'agit pas habituellement sur la vigilance ou la concentration. Cependant, si vous ressentez une somnolence, soyez prudent lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines.

LIVOSTIN® doit être utilisé seulement chez les personnes âgées de 12 ans ou plus.

Votre médecin a prescrit ce médicament pour vous. Ne donnez ce médicament à aucune autre personne.

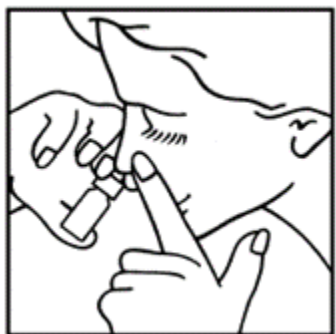
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été signalée pendant les études cliniques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le vaporisant nasal LIVOSTIN® se présente sous forme de suspension. Il faut donc **bien agiter le flacon** avant chaque utilisation. Pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans ou plus, la dose habituelle est de **2 vaporisations de LIVOSTIN® dans chaque narine deux fois par jour**. Si vos symptômes sont très gênants, vous pouvez utiliser le vaporisant 3 ou 4 fois par jour. Suivez attentivement les directives de votre médecin.

1. Bien agitez le flacon avant d'enlever le capuchon.
2. Avant d'utiliser le vaporisant nasal LIVOSTIN® pour la première fois, enlevez le capuchon et pressez le flacon une ou deux fois jusqu'à obtention d'une vaporisation fine dans l'air.
3. Mouchez-vous.



4. Tenez le flacon tel qu'illustré. Penchez la tête légèrement vers l'avant. Gardez une narine bien fermée et introduisez l'embout dans l'autre narine.
5. Vaporisez deux fois tout en inspirant par la même narine.
6. Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre narine.

Surdose :

On ne dispose pas d'expérience sur le surdosage de LIVOSTIN[®]. Si vous buvez LIVOSTIN[®] par mégarde, buvez beaucoup de liquides non alcoolisés pour accélérer l'élimination du médicament de votre système, et communiquez avec votre médecin.

En cas de surdosage accidentel du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre anti-poison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose et que plusieurs heures se sont déjà écoulées, prenez la dose suivante à l'heure prévue. **Ne prenez pas** de dose supplémentaire.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Des effets indésirables pourraient se produire pendant l'utilisation de LIVOSTIN[®].

Le mal de tête est l'effet indésirable signalé le plus fréquemment avec le vaporisant nasal LIVOSTIN[®]. Si vous souffrez de cet effet ou de tout autre effet indésirable pendant l'utilisation du vaporisant nasal LIVOSTIN[®], y compris ceux énumérés ci-dessous, vous devriez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez au médecin ou au pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Très rares	Fréquence cardiaque anormalement rapide			√
	Difficulté à respirer, constriction des voies aériennes			√
	Réactions d'hypersensibilité			√

Les effets indésirables qui ont été signalés très rarement avec le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] comprennent les suivants : nausées, fatigue, courbatures, irritation, gêne, douleur, sensation de brûlure ou sécheresse au site d'application, sensation générale de malaise, sinusite, somnolence, étourdissements, mal de gorge, saignements de nez, toux, congestion nasale, gêne nasale et gonflement des paupières.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de LIVOSTIN[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

LIVOSTIN[®] doit être conservé à température ambiante (15 °C à 30 °C). Le vaporisant nasal LIVOSTIN[®] doit être conservé en lieu sûr hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.janssen.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc.,
au : 1 800 567-3331

Ce dépliant a été préparé par
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : août 2010