

"For the use of a Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory"

LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS USP 5 mg

**Le-cet**

#### COMPOSITION

##### Each Uncoated Tablet Contains:

Levocetirizine Dihydrochloride USP5 mg

#### Description

Levocetirizine, the (R) enantiomer of cetirizine, is a potent and selective antagonist of peripheral H1-receptors. 5 mg levocetirizine provide a similar pattern of inhibition of histamine-induced wheal and flare than 10 mg cetirizine. As for cetirizine, the action on histamine-induced skin reactions was out of phase with the plasma concentrations.

#### Pharmacodynamics

Pharmacodynamic studies in healthy volunteers demonstrate that, at half the dose, levocetirizine has comparable activity to cetirizine, both in the skin and in the nose.

In vitro studies (Boyden chambers and cell layers techniques) show that levocetirizine inhibits eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through both dermal and lung cells. A pharmacodynamic experimental study in vivo (skin chamber technique) showed three main inhibitory effects of levocetirizine 5 mg in the first 6 hours of pollen-induced reaction, compared with placebo in 14 adult patients: inhibition of VCAM-

1 release, modulation of vascular permeability and a decrease in eosinophil recruitment.

The efficacy and safety of levocetirizine has been demonstrated in several double-blind, placebo controlled, clinical trials performed in adult patients suffering from seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis.

A 6-month clinical study in 551 adult patients (including 276 levocetirizine-treated patients) suffering from persistent allergic rhinitis (symptoms present 4 days a week for at least 4 consecutive weeks) and sensitized to house dust mites and grass pollen demonstrated that levocetirizine 5 mg was clinically and statistically significantly more potent than placebo on the relief from the total symptom score of allergic rhinitis throughout the whole duration of the study, without any tachyphylaxis. During the whole duration of the study, levocetirizine significantly improved the quality of life of the patients.

#### Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of levocetirizine are linear with dose- and time-independent with low inter-subject variability. The pharmacokinetic profile is the same when given as the single enantiomer or when given as cetirizine.

No chiral inversion occurs during the process of absorption and elimination.

#### Absorption:

Levocetirizine is rapidly and extensively absorbed following oral administration. Peak plasma concentrations are achieved 0.9 h after dosing. Steady state is achieved after two days. Peak concentrations are typically 270 ng/ml and 308 ng/ml following a single and a repeated 5 mg o.d. dose, respectively. The extent of absorption is dose-independent and is not altered by food, but the peak concentration is reduced and delayed.

#### Distribution:

No tissue distribution data are available in humans, neither concerning the passage of levocetirizine through the blood-brain-barrier. In rats and dogs, the highest tissue levels are found in liver and kidneys, the lowest in the CNS compartment.

Levocetirizine is 90% bound to plasma proteins. The distribution of levocetirizine is restrictive, as the volume of distribution is 0.4 l/kg.

#### Biotransformation:

The extent of metabolism of levocetirizine in humans is less than 14% of the dose and therefore differences resulting from genetic polymorphism or concomitant intake of enzyme inhibitors are expected to be negligible. Metabolic pathways include aromatic oxidation, N- and O-dealkylation and taurine conjugation. Dealkylation pathways are primarily mediated by CYP 3A4 while aromatic oxidation involved multiple and/or unidentified CYP isoforms. Levocetirizine had no effect on the activities of CYP isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 at concentrations well above peak concentrations achieved following a 5 mg oral dose.

Due to its low metabolism and absence of metabolic inhibition potential, the interaction of levocetirizine with other substances, or vice-versa, is unlikely.

#### Elimination:

The plasma half-life in adults is  $7.9 \pm 1.9$  hours. The mean apparent total body clearance is 0.63 ml/min/kg. The major route of excretion of levocetirizine and metabolites is via urine, accounting for a mean of 85.4% of the dose. Excretion via feces accounts for only 12.9% of the dose. Levocetirizine is excreted both by glomerular filtration and active tubular secretion.

#### Renal impairment:

The apparent body clearance of levocetirizine is correlated to the creatinine clearance. It is therefore recommended to adjust the dosing intervals of levocetirizine, based on creatinine clearance in patients with moderate and severe renal impairment. In anuric end stage renal disease subjects, the total body clearance is decreased by approximately 80% when compared to normal subjects. The amount of levocetirizine removed during a standard 4-hour hemodialysis procedure was < 10%.

#### Indications

LE-CET is used in the symptomatic treatment of allergic rhinitis (including persistent allergic rhinitis) and chronic idiopathic urticaria.

#### Dosage

One tablet daily or as advised by Physician

For children aged less than 6 years no adjusted dosage is yet possible.

#### Side effects

The majority of adverse reactions reported have been reversible and of a minor nature. The most frequent are gastro-intestinal disorders, in particular dyspepsia, abdominal pain, nausea and diarrhoea, and occasional occurrence of dizziness. Dermatological complaints including pruritus and rash and abnormal hepatic enzyme and serum creatinine levels have also been reported.

#### Overdose

Symptoms of overdose may include drowsiness in adults and initially agitation and restlessness, followed by drowsiness in children.

#### Management of overdoses

There is no known specific antidote to levocetirizine.

Should overdose occur, symptomatic or supportive treatment is recommended. Gastric lavage should be considered following short-term ingestion. Levocetirizine is not effectively removed by haemodialysis.

#### Contraindications:

Hypersensitivity to levocetirizine, to other piperazine derivatives, or to any of the excipients. Patients with severe renal impairment at less than 10 ml/min creatinine clearance.

#### Precautions

The use of LE-CET is not recommended in children aged less than 6 years since the currently available uncoated tablets do not yet allow dose adaptation.

Precaution is recommended with intake of alcohol.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

#### Use during pregnancy and lactation

For levocetirizine no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing to pregnant or lactating women.

#### Drug Interactions

The individual drugs are not known to have any interactions

so far. Hence, no interactions would be expected with the combination

In sensitive patients the simultaneous administration of levocetirizine and alcohol or other CNS depressants may have effects on the central nervous system, although it has been shown that the racemate cetirizine does not potentiate the effect of alcohol.

#### PRESENTATION

10 tablets in a blister and 1 blister in a carton.

#### STORAGE CONDITION

Store below 30°C. Protect from light and moisture.

#### SHELF LIFE

LE-CET tablet must be used within 36 months from the date of manufacture.

Keep out of reach of children.



Product of / Produit de :  
**Taurian Pharma Pvt. Ltd.**  
Mumbai - 400 051, INDIA.

**Marketed by / Commercialisée par :**  
**Taurian Pharma DWC LLC**

DWC Business Centre, Dubai Aviation

City - Logistics City, Dubai (UAE).

P.O. Box - 390 667

Email: enquiry@taurianpharmadwc.ae

Manufactured by / Fabriqué par :  
Sai Mirra Innopharm Pvt. Ltd.  
288 & 299, SIDCO Estate, Ambattur,  
Chennai 600 098, India

INLECA

"Pour l'usage de médecins agréés, d'un hôpital ou d'un laboratoire"

DIHYDROCHLORIDE DE LEVOCETIRIZINE CPS USP 5 mg

**Le-cet**

#### Composition:

**Chaque comprimé non enrobé contient:**

Lévocétirizine Dichlorhydrate USP 5 mg

#### La description:

La lévocétirizine, l'énantiomère (R) de la cétirizine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H<sup>1</sup> périphériques. Une dose de 5 mg de lévocétirizine présente un profil similaire d'inhibition de la papule et des poussées induites par l'histamine par rapport à 10 mg de cétirizine. Comme pour la cétirizine, l'action sur les réactions cutanées induites par l'histamine était en décalage par rapport aux concentrations plasmatiques.

#### Pharmacodynamique:

Des études pharmacodynamiques menées chez des volontaires en bonne santé ont montré qu'à la moitié de la dose, la lévocétirizine avait une activité comparable à la cétirizine, à la fois dans la peau et dans le nez.

Des études in vitro (techniques de chambres de Boyden et de couches cellulaires) montrent que la lévocétirizine inhibe la migration transendothéliale des éosinophiles induite par l'éotaxine à travers les cellules du derme et du poumon. Une étude expérimentale pharmacodynamique in vivo (technique de la chambre cutanée) a montré trois effets inhibiteurs principaux de la lévocétirizine à 5 mg au cours des 6 premières heures de réaction induite par le pollen, par rapport au placebo chez 14 patients adultes: inhibition de la libération de VCAM-1, modulation de la perméabilité vasculaire et une diminution du recrutement des éosinophiles.

L'efficacité et la sécurité de la lévocétirizine ont été démontrées dans plusieurs essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo chez des patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique pérenne.

Une étude clinique de 6 mois menée chez 551 patients adultes (dont 276 patients traités par lévocétirizine) atteints de rhinite allergique persistante (symptômes présents 4 jours par semaine pendant au moins 4 semaines consécutives) et sensibilisée aux acariens et au pollen de graminées a montré que la lévocétirizine 5 Sur le plan symptomatique de la rhinite allergique, le mg du médicament a été significativement plus puissant que le placebo sur le plan clinique et statistique sur le plan statistique pendant toute la durée de l'étude, sans aucune tachyphylaxie. La lévocétirizine a considérablement amélioré la qualité de vie des patients pendant toute la durée de l'étude.

#### Pharmacocinétique:

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire, indépendante de la dose et du temps, avec une faible variabilité entre les sujets. Le profil pharmacocinétique est identique lorsqu'il est administré sous forme d'un énantiomère unique ou sous forme de cétirizine. Aucune inversion chirale ne se produit pendant le 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 l'administration. L'état d'équilibre est atteint après deux jours. Les concentrations maximales sont généralement de 270 ng / ml et de 308 ng / ml après une dose unique et répétée de 5 mg. dose, respectivement. Le degré d'absorption est indépendant de la dose et n'est pas modifié par les aliments, mais le pic de concentration est réduit et retardé.

#### Distribution:

Aucune donnée sur la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme, ni concernant le passage de la lévocétirizine à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez le rat et le chien, les concentrations tissulaires les plus élevées sont observées dans le foie et les reins, les plus faibles dans le compartiment du système nerveux central.

La lévocétirizine est liée à 90% aux protéines plasmatiques. La distribution de la lévocétirizine est restrictive, son volume de distribution étant de 0, 41 / kg.

#### Biotransformation:

Le métabolisme de la lévocétirizine chez l'être humain représente moins de 14% de la dose; par conséquent, les différences résultant du polymorphisme génétique ou de la prise concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme devraient être négligeables. Les voies métaboliques comprennent l'oxydation aromatique, la désalkylation N et O et la conjugaison de la taurine. Les voies de déalkylation sont principalement médiées par le CYP 3A4 tandis que l'oxydation aromatique impliquait plusieurs isoformes du CYP et / ou non identifiées. La lévocétirizine n'a eu aucun effet sur les activités des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du CYP à des concentrations bien supérieures aux concentrations maximales atteintes après une dose orale de 5 mg.

En raison de son faible métabolisme et de l'absence de potentiel d'inhibition métabolique, l'interaction de la lévocétirizine avec d'autres substances, ou inversement, est peu probable.

#### Élimination:

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7,9 ± 1,9 heure. La clairance corporelle totale apparente moyenne est de 0,63 mL / min / kg. La lévocétirizine et ses métabolites sont principalement excrétés par l'urine, ce qui représente en moyenne 85,4% de

la dose. L'excrétion via les matières fécales 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 donc recommandé d'ajuster les intervalles de dosage de la lévocétirizine en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal anurique, la clairance corporelle totale est réduite d'environ 80% par rapport aux sujets normaux. La quantité de lévocétirizine éliminée au cours d'une procédure d'hémodialyse standard de 4 heures était <10%.

#### Les indications

LE-CET est utilisé dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique (y compris la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chronique idiopathique.

#### Dosage

Un comprimé par jour ou selon les recommandations du médecin

Pour les enfants âgés de moins de 6 ans, aucune posologie ajustée n'est encore possible.

#### Effets secondaires

La majorité des effets indésirables rapportés ont été réversibles et de nature mineure. Les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux, en particulier la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées et la diarrhée, ainsi que des vertiges occasionnels. Des troubles dermatologiques, notamment un prurit et des éruptions cutanées et anormales d'enzyme hépatique et de créatinine sérique, ont également été rapportés aux fréquences indiquées dans le tableau suivant.

#### Surdose:

Les symptômes de surdosage peuvent induire la somnolence chez les adultes et initialement l'agitation et l'agitation, suivies de la somnolence chez les enfants.

#### Gestion des surdoses

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou de soutien est recommandé. Un lavage gastrique doit être envisagé après une ingestion de courte durée. La lévocétirizine n'est pas efficacement éliminée par hémodialyse.

#### Contre-indications:

Hypersensibilité à la lévocétirizine, à d'autres dérivés de la pipérazine ou à l'un des excipients. Patients' présentant une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL / min.

#### Précautions:

L'utilisation de LE-CET n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans, car les comprimés pelliculés actuellement disponibles ne permettent pas encore l'adaptation de la dose.

La précaution est recommandée avec la consommation d'alcool.

#### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement:

Pour la lévocétirizine, aucune donnée clinique sur les grossesses' exposées n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire / fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Des précautions doivent être prises lors de la prescription aux femmes' enceintes ou allaitantes.

#### Interactions médicamenteuses:

Les médicaments individuels ne sont pas connus pour avoir des interactions jusqu'à présent. Par conséquent, aucune interaction ne serait attendue avec la combinaison

Chez les patients sensibles, l'administration simultanée de lévocétirizine et d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central peut avoir des effets sur le système nerveux central, bien qu'il ait été démontré que le racémique cétirizine ne potentialise pas l'effet de l'alcool

#### PRÉSENTATION:

10 comprimés dans un blister et 1 blister dans un carton.

#### CONDITIONS DE STOCKAGE:

Conserver à moins de 30 ° C. Protégez de la lumière et de l'humidité.

#### Durée de vie:

Le comprimé LE-CET doit être utilisé dans les 36 mois suivant la date de fabrication.

Tenir hors de portée des enfants.



**Product of / Produit de :**  
**Taurian Pharma Pvt. Ltd.**  
Mumbai - 400 051, INDIA.

**Marketed by / Commercialisée par :**  
**Taurian Pharma DWC LLC**

DWC Business Centre, Dubai Aviation

City - Logistics City, Dubai (UAE).

P.O. Box - 390 667

Email: enquiry@taurianpharmadwc.ae

Manufactured by / Fabriqué par :

Sai Mirra Innopharm Pvt. Ltd.  
288 & 299, SIDCO Estate, Ambattur,  
Chennai 600 098, India

INLECA