

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU
PRODUIT (RCP)
IN FRENCH**

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :

ASMOCET-L (Lévocétirizine Comprimés 5 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Chaque comprimé pelliculé contient :

Chlorhydrate de lévocétirizine 5 mg

Excipients qsp

Couleur : Dioxyde de titane BP

Durée de conservation : 36 mois

Taille du lot: 1 00 000 comprimés

S Non.	Nom de ingrédients	Pharmacopée	Réclamation (mg)	Qté. / unité dose (mg)	Qté./ grouper (kg)	Utilisé
1.	Lévocétirizine Chlorhydrate	IHS	5,00	5,00*	0,500	Actif
2.	Maïs Amidon	PB	-----	83.16	8.316	Diluant
3.	Microcristallin cellulose	PB	-----	20.00	2.000	Diluant
4.	Lactose	PB	-----	31.00	3.100	Diluant
5.	Maïs Amidon (Pâte)	PB	-----	14.00	1.400	Classeur
6.	PVP K-30	PB	-----	2,00	0,200	Classeur
7.	Hydroxybenzoate de méthyle sodique	PB	-----	0,20	0,020	Conservateur
8.	Hydroxybenzoate de propyle sodique	PB	-----	0,04	0,004	Conservateur
9.	Purifié Eau#	PB	-----	qs	qs	Granulation Solvant
dix.	Talc purifié	PB	-----	6.00	0,600	Lubrifiant
11.	Croix Povidone	PB	-----	4.00	0,400	désintégrant
12.	Magnésium Stéarate	PB	-----	4.00	0,400	Lubrifiant
13.	Sodium Glycolate d'amidon	PB	-----	6.00	0,600	Super désintégrant
14.	Lauryl sodique Sulfate	PB	-----	1,00	0,100	Lubrifiant
15.	Colloïdal Anhydre Silice	PB	-----	3,60	0,360	Anti-adhérent
Enrobage Matériaux						
16.	Le dioxyde de titane	PB	-----	1,00	0,100	Coloration Agent
17.	PVPK-30	PB	-----	0,50	0,050	Classeur
18.	Talc	PB	-----	0,74	0,074	Polissage Agent

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

19.	PEG-6000	PB	-----	0,50	0,050	Film formant agent
20.	HPMC	PB	-----	2.26	0,226	enrobage Agent
21.	Alcool isopropylique#	PB	-----	qs	qs	enrobage Solvant
22.	Dichlorométhane#	PB	-----	qs	qs	enrobage Solvant

*Quantité calculée sur la base de 100 % de dosage et de 0 % de LOD.

** N'existe pas dans le produit final.

Excédent : Néant

Abréviations :

BP : Pharmacopée britannique, IHS : Spécification interne.

3. FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimé

4. DONNÉES CLINIQUES :

4.1 Indications thérapeutiques :

Lévocétirizine 5 mg comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique (y compris la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration :

Posologie :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

La dose quotidienne recommandée est de 5 mg (1 comprimé pelliculé).

Âgé:

Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Insuffisance rénale:

Les intervalles de dosage doivent être individualisés en fonction de la fonction rénale. Reportez-vous au tableau suivant et ajustez la dose comme indiqué. Pour utiliser ce tableau posologique, une estimation de la clairance de la créatinine (CLcr) du patient en ml/min est nécessaire. La CLcr (ml/min) peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl) en utilisant la formule suivante :

$$CLcr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

Ajustements posologiques pour les patients insuffisants rénaux :

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie et fréquence
Normal	≥80	1 comprimé une fois par jour
Bénin	50 – 79	1 comprimé une fois par jour
Modéré	30 – 49	1 comprimé une fois tous les 2 jours
Grave	< 30	1 comprimé une fois tous les 3 jours
Insuffisance rénale terminale - Patients dialysés	< 10-	Contre-indiqué

Chez les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale, la dose devra être adaptée au cas par cas en tenant compte de la clairance rénale du patient et de son poids corporel. Il n'existe pas de données spécifiques pour les enfants insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant uniquement une insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale, un ajustement de la dose est recommandé.

Population pédiatrique

Enfants de 6 à 12 ans :

La dose quotidienne recommandée est de 5 mg (1 comprimé pelliculé).

Pour les enfants âgés de 2 à 6 ans, aucun ajustement posologique n'est possible avec la formulation du comprimé pelliculé. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de lévocétirizine.

Mode d'administration

Le comprimé pelliculé doit être pris par voie orale, avalé entier avec un liquide et peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre la dose quotidienne en une seule prise.

Durée d'utilisation :

La rhinite allergique intermittente (symptômes ressentis moins de quatre jours par semaine ou moins de quatre semaines par an) doit être traitée en fonction de la maladie et de son histoire ; il peut être arrêté une fois les symptômes disparus et peut être redémarré lorsque les symptômes réapparaissent. En cas de rhinite allergique persistante (symptômes ressentis plus de quatre jours par semaine ou plus de quatre semaines par an), un traitement continu peut être proposé au patient pendant toute la durée d'exposition aux allergènes.

Il existe une expérience clinique avec l'utilisation de la lévocétirizine pour des périodes de traitement d'au moins 6 mois. Dans l'urticaire chronique et la rhinite allergique chronique, il existe une expérience clinique de l'utilisation de la cétirizine (racémate) jusqu'à un an.

4.3 Contre-indications :

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

Hypersensibilité à la substance active, à la cétirizine, à l'hydroxyzine, à tout autre dérivé de la pipérazine ou à l'un des autres excipients .

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

La prudence est recommandée en cas de consommation concomitante d'alcool.

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la rétention urinaire (par exemple, lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique) car la lévocétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.

Des précautions doivent être prises chez les patients épileptiques et les patients à risque de convulsions car la lévocétirizine peut provoquer une aggravation des crises.

La réponse aux tests cutanés d'allergie est inhibée par les antihistaminiques et une période de sevrage (de 3 jours) est nécessaire avant de les réaliser.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Un prurit peut survenir à l'arrêt de la lévocétirizine même si ces symptômes n'étaient pas présents avant le début du traitement. Les symptômes peuvent disparaître spontanément. Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et nécessiter la reprise du traitement. Les symptômes devraient disparaître à la reprise du traitement.

Population pédiatrique

L'utilisation de la formulation comprimé pelliculé est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans car cette formulation ne permet pas une adaptation posologique appropriée. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de lévocétirizine

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la lévocétirizine (y compris aucune étude avec des inducteurs du CYP3A4) ; des études avec le composé racémique cétirizine ont démontré qu'il n'y avait pas d'interactions indésirables cliniquement pertinentes (avec l'antipyrine, l'azithromycine, la cimétidine, le diazépam, l'érythromycine, le glipizide, le kétoconazole et la pseudoéphédrine). Une légère diminution de la clairance de la cétirizine (16 %) a été observée dans une étude à doses multiples avec la théophylline (400 mg une fois par jour) ; tandis que la disposition de la théophylline n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de cétirizine.

Dans une étude à doses multiples de ritonavir (600 mg deux fois par jour) et de cétirizine (10 mg par jour), l'ampleur de l'exposition à la cétirizine a été augmentée d'environ 40 % tandis que la disposition du ritonavir a été légèrement modifiée (-11 %) suite à la cétirizine concomitante administration.

Le degré d'absorption de la lévocétirizine n'est pas réduit avec de la nourriture, bien que le taux d'absorption soit diminué.

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

Chez les patients sensibles, l'administration concomitante de cétirizine ou de lévocétirizine et d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC peut entraîner des réductions supplémentaires de la vigilance et une altération des performances.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données (moins de 300 issues de grossesse) sur l'utilisation de la lévocétirizine chez la femme enceinte. Cependant, pour la cétirizine, le racémate de la lévocétirizine, un grand nombre de données (plus de 1000 issues de grossesse) chez la femme enceinte n'indiquent aucune toxicité malformative ou foeto /néonatale.

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal.

L'utilisation de Levocetirizine peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire

Allaitement maternel

Il a été démontré que la cétirizine, le racémate de la lévocétirizine, est excrétée chez l'homme. Par conséquent, l'excrétion de la lévocétirizine dans le lait maternel est probable. Des effets indésirables associés à la lévocétirizine peuvent être observés chez les nourrissons allaités. Par conséquent, la prudence s'impose lors de la prescription de lévocétirizine aux femmes qui allaitent.

La fertilité

Pour la lévocétirizine, aucune donnée clinique n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Des essais cliniques comparatifs n'ont révélé aucune preuve que la lévocétirizine à la dose recommandée altère la vigilance mentale, la réactivité ou la capacité à conduire.

Néanmoins, certains patients pourraient ressentir de la somnolence, de la fatigue et de l'asthénie sous traitement par la lévocétirizine. Par conséquent, les patients ayant l'intention de conduire, de se livrer à des activités potentiellement dangereuses ou d'utiliser des machines doivent tenir compte de leur réponse au médicament.

4.8 Effets indésirables :

Etudes cliniques

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

Dans les études thérapeutiques chez les femmes et les hommes âgés de 12 à 71 ans, 15,1% des patients du groupe lévocétirizine 5 mg ont eu au moins un effet indésirable contre 11,3% dans le groupe placebo. 91,6 % de ces effets indésirables étaient légers à modérés.

Dans les essais thérapeutiques, le taux d'abandon dû à des événements indésirables était de 1,0 % (9/935) avec la lévocétirizine 5 mg et de 1,8 % (14/771) avec le placebo.

Les essais cliniques thérapeutiques avec la lévocétirizine ont inclus 935 sujets exposés au médicament à la dose recommandée de 5 mg par jour. À partir de cette mise en commun,

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

l'incidence suivante des effets indésirables du médicament a été rapportée à des taux de 1 % ou plus (fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$) sous lévocétirizine 5 mg ou placebo :

Terme préféré (WHOART)	Placebo (n=771)	Lévocétirizine 5 mg (n = 935)
Mal de tête	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolence	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Bouche sèche	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Fatigue	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

D'autres incidences peu fréquentes d'effets indésirables (peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) comme l'asthénie ou les douleurs abdominales ont été observées.

L'incidence des effets indésirables des sédatifs tels que somnolence, fatigue et asthénie était globalement plus fréquente (8,1 %) sous lévocétirizine 5 mg que sous placebo (3,1 %).

Population pédiatrique

Dans deux études contrôlées versus placebo chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 11 mois et âgés de 1 an à moins de 6 ans, 159 sujets ont été exposés à la lévocétirizine à la dose de 1,25 mg par jour pendant 2 semaines et 1,25 mg deux fois par jour respectivement. L'incidence suivante des réactions indésirables aux médicaments a été signalée à des taux de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo.

Classe de système d'organes et terme préféré	Placebo (n=83)	Lévocétirizine (n=159)
Problèmes gastro-intestinaux		
Diarrhée	0	3(1,9 %)
Vomissement	1(1,2 %)	1(0,6 %)
Constipation	0	2(1,3 %)
Troubles du système nerveux		
Somnolence	2(2,4%)	3(1,9 %)
Troubles psychiatriques		
Troubles du sommeil	0	2(1,3 %)

Chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, des études en double aveugle contrôlées contre placebo ont été réalisées, 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. L'incidence suivante des réactions indésirables aux médicaments a été signalée à des taux de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo.

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

Terme préféré	Placebo (n = 240)	Lévocétirizine 5mg (n=243)
Mal de tête	5(2.1%)	2(0,8 %)
Somnolence	1(0,4 %)	7(2,9%)

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation sont définis par MedDRA, par classe de système d'organes et par fréquence.

La fréquence est définie comme suit :

très fréquent ($\geq 1/10$);

fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$);

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$);

rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$);

très rare ($\leq 1/10\ 000$) Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Troubles du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : hypersensibilité, y compris anaphylaxie

- Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquence indéterminée : augmentation de l'appétit

- Troubles psychiatriques:

Fréquence indéterminée : agressivité, agitation, hallucinations, dépression, insomnie, idées suicidaires, cauchemars

- Troubles du système nerveux :

Fréquence indéterminée : convulsions, paresthésies, étourdissements, syncope, tremblements, dysgueusie

- Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

Fréquence indéterminée : vertige

- Troubles oculaires :

Fréquence indéterminée : troubles visuels, vision floue, oculogyration

- Troubles cardiaques :

Fréquence indéterminée : palpitations, tachycardie

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquence indéterminée : dyspnée

- Problèmes gastro-intestinaux:

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, diarrhée

- Affections hépatobiliaires :

Fréquence indéterminée : hépatite

- Troubles rénaux et urinaires :

Fréquence indéterminée : dysurie, rétention urinaire

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, éruption médicamenteuse fixe, prurit, rash, urticaire

- Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et osseux :

Fréquence indéterminée : myalgie, arthralgie

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquence indéterminée : œdème

- Enquêtes :

Fréquence indéterminée : prise de poids, anomalies des tests de la fonction hépatique

Description des effets indésirables sélectionnés

Après l'arrêt de la lévocétirizine, un prurit a été rapporté.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté

4.9 Surdosage :

Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent inclure une somnolence chez les adultes. Chez les enfants, une agitation et une agitation peuvent survenir initialement, suivies de somnolence chez les enfants.

Gestion des surdosages

Il n'existe aucun antidote spécifique connu à la lévocétirizine.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou de soutien est recommandé. Un lavage gastrique doit être envisagé peu de temps après l'ingestion du médicament. La lévocétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : antihistaminique à usage systémique, dérivé de la pipérazine

Code ATC : R06A E09.

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

Mécanisme d'action :

La lévocétirizine, l'énantiomère (R) de la cétirizine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques.

Des études de liaison ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs H1 humains ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). 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 $115 \pm 38 \text{ min}$. Après administration unique, la lévocétirizine montre une occupation des récepteurs de 90 % à 4 heures et de 57 % à 24 heures.

Des études pharmacodynamiques chez des volontaires sains démontrent qu'à la moitié de la dose, la lévocétirizine a une activité comparable à la cétirizine, tant au niveau cutané que nasal.

Effets pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique de la lévocétirizine a été étudiée dans des essais contrôlés randomisés :

Dans une étude comparant les effets de la lévocétirizine 5 mg, de la desloratadine 5 mg et d'un placebo sur les papules et les poussées induites par l'histamine, le traitement à la lévocétirizine a entraîné une diminution significative de la formation de papules et de poussées, qui était la plus élevée au cours des 12 premières heures et a duré 24 heures ($p < 0,001$) par rapport au placebo et à la desloratadine.

Le début de l'action de la lévocétirizine 5 mg dans le contrôle des symptômes induits par le pollen a été observé 1 heure après la prise du médicament dans des essais contrôlés par placebo dans le modèle de la chambre de provocation allergène.

in vitro (chambres de Boyden et techniques des couches cellulaires) montrent que la lévocétirizine inhibe la migration trans-endothéliale des éosinophiles induite par l'éotaxine à travers les cellules dermiques et pulmonaires. Une étude expérimentale pharmacodynamique *in vivo* (technique de la chambre cutanée) a montré trois principaux effets inhibiteurs de la lévocétirizine 5 mg dans les 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.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et l'innocuité de la lévocétirizine ont été démontrées dans plusieurs essais cliniques en double aveugle, contrôlés par placebo, réalisés chez des patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière, de rhinite allergique apériodique ou de rhinite allergique persistante. Il a été démontré que la lévocétirizine améliore significativement les symptômes de la rhinite allergique, y compris l'obstruction nasale dans certaines études.

Une étude clinique de 6 mois chez 551 patients adultes (dont 276 patients traités par lévocétirizine) 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 montré que la lévocétirizine 5 mg était cliniquement et statistiquement significativement plus puissant que le placebo sur le soulagement du score total des symptômes de la rhinite allergique pendant toute la durée de l'étude, sans aucune tachyphylaxie. Pendant

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

toute la durée de l'étude, la lévocétirizine a significativement amélioré la qualité de vie des patients.

Dans un essai clinique contrôlé par placebo incluant 166 patients souffrant d'urticaire chronique idiopathique, 85 patients ont été traités par placebo et 81 patients par lévocétirizine 5 mg une fois par jour pendant six semaines. Le traitement par la lévocétirizine a entraîné une diminution significative de la sévérité du prurit au cours de la première semaine et sur toute la période de traitement par rapport au placebo. La lévocétirizine a également entraîné une plus grande amélioration de la qualité de vie liée à la santé telle qu'évaluée par l'indice de qualité de vie dermatologique par rapport au placebo.

L'urticaire chronique idiopathique a été étudiée comme modèle pour les états urticariens. Étant donné que la libération d'histamine est un facteur causal des maladies urticariennes, la lévocétirizine devrait être efficace pour soulager les symptômes d'autres affections urticariennes, en plus de l'urticaire idiopathique chronique.

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité pédiatriques des comprimés de lévocétirizine ont été étudiées dans deux essais cliniques contrôlés par placebo incluant des patients âgés de 6 à 12 ans et souffrant respectivement de rhinite allergique saisonnière et perannuelle. Dans les deux essais, la lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes et augmenté la qualité de vie liée à la santé.

Chez les enfants de moins de 6 ans, la sécurité clinique a été établie à partir de plusieurs études thérapeutiques à court ou à long terme :

- un essai clinique dans lequel 29 enfants de 2 à 6 ans atteints de rhinite allergique ont été traités par la lévocétirizine 1,25 mg deux fois par jour pendant 4 semaines
- un essai clinique dans lequel 114 enfants de 1 à 5 ans atteints de rhinite allergique ou d'urticaire chronique idiopathique ont été traités par la lévocétirizine 1,25 mg deux fois par jour pendant 2 semaines
- un essai clinique dans lequel 45 enfants âgés de 6 à 11 mois atteints de rhinite allergique ou d'urticaire chronique idiopathique ont été traités par la lévocétirizine 1,25 mg une fois par jour pendant 2 semaines
- un essai clinique au long cours (18 mois) sur 255 lévocétirizine - sujets atopiques traités âgés de 12 à 24 mois à l'inclusion

Le profil d'innocuité était similaire à celui observé dans les études à court terme menées chez les enfants de 1 à 5 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire, indépendante de la dose et du temps, avec une faible variabilité interindividuelle. Le profil pharmacocinétique est le même lorsqu'il est administré sous forme d'énantiomère unique ou lorsqu'il est administré sous forme de cétirizine. Aucune inversion chirale ne se produit pendant le processus d'absorption et d'élimination.

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

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 308 ng/ml après une dose unique et une dose répétée de 5 mg od, respectivement. L'étendue de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par la nourriture, mais la concentration maximale est réduite et retardée.

Distribution:

Aucune donnée de distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme, ni concernant le passage de la lévocétirizine à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez les rats et les chiens, les concentrations tissulaires les plus élevées se trouvent dans le foie et les reins, les plus faibles dans le compartiment du SNC.

Chez l'homme, la lévocétirizine est liée à 90 % aux protéines plasmatiques. La distribution de la lévocétirizine est restrictive, le volume de distribution étant de 0,4 l/kg.

Biotransformation :

L'ampleur du métabolisme de la lévocétirizine chez l'homme est inférieure à 14 % de la dose et, par conséquent, les différences résultant du polymorphisme génétique ou de la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques devraient être négligeables. Les voies métaboliques comprennent l'oxydation aromatique, la N- et O-désalkylation et la conjugaison de la taurine. Les voies de désalkylation sont principalement médiées par le CYP 3A4 tandis que l'oxydation aromatique implique des isoformes CYP multiples et/ou non identifiées. La lévocétirizine n'a eu aucun effet sur les activités des isoenzymes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 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 vice-versa, est peu probable.

Élimination:

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de $7,9 \pm 1,9$ heures. La demi-vie est plus courte chez les jeunes enfants. La clairance corporelle totale apparente moyenne est de 0,63 ml/min/kg. La principale voie d'excrétion de la lévocétirizine et de ses métabolites est l'urine, représentant en moyenne 85,4 % de la dose. L'excrétion via les fèces ne représente que 12,9 % de la dose. La lévocétirizine est excrétée à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

Population spéciale

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 d'administration de la lévocétirizine en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Chez les sujets anuriques atteints d'insuffisance rénale terminale, la clairance corporelle totale est diminuée 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 %.

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

Population pédiatrique

Les données d'une étude pharmacocinétique pédiatrique avec administration orale d'une dose unique de 5 mg de lévocétirizine chez 14 enfants âgés de 6 à 11 ans et pesant entre 20 et 40 kg montrent que les valeurs de C_{max} et d'ASC sont environ 2 fois supérieures à celles rapportées dans sujets adultes en bonne santé dans une comparaison entre études. La C_{max} moyenne était de 450 ng/ml, survenant à un temps moyen de 1,2 heure, la clairance corporelle totale normalisée en fonction du poids était de 30 % supérieure et la demi-vie d'élimination de 24 % plus courte dans cette population pédiatrique que chez les adultes. Aucune étude pharmacocinétique dédiée n'a été menée chez des patients pédiatriques de moins de 6 ans. Une analyse pharmacocinétique de population rétrospective a été menée chez 324 sujets (181 enfants de 1 à 5 ans, 18 enfants de 6 à 11 ans et 124 adultes de 18 à 55 ans) qui ont reçu des doses uniques ou multiples de lévocétirizine allant de 1,25 mg à 30 mg. Les données générées par cette analyse ont indiqué que l'administration de 1,25 mg une fois par jour à des enfants de 6 mois à 5 ans devrait entraîner des concentrations plasmatiques similaires à celles des adultes recevant 5 mg une fois par jour.

Âgé

Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles chez les sujets âgés. Après administration orale répétée une fois par jour de 30 mg de lévocétirizine pendant 6 jours chez 9 sujets âgés (65 à 74 ans), la clairance corporelle totale était inférieure d'environ 33 % à celle des adultes plus jeunes. Il a été démontré que la disposition de la cétirizine racémique dépend de la fonction rénale plutôt que de l'âge. Cette découverte s'appliquerait également à la lévocétirizine, car la lévocétirizine et la cétirizine sont toutes deux principalement excrétées dans l'urine. Par conséquent, la dose de lévocétirizine doit être ajustée en fonction de la fonction rénale chez les patients âgés.

Genre

Les résultats pharmacocinétiques de 77 patients (40 hommes, 37 femmes) ont été évalués pour l'effet potentiel du sexe. La demi-vie était légèrement plus courte chez les femmes (7,08 ± 1,72 h) que chez les hommes (8,62 ± 1,84 h); cependant, la clairance orale ajustée au poids corporel chez les femmes (0,67 ± 0,16 ml/min/kg) semble être comparable à celle des hommes (0,59 ± 0,12 ml/min/kg). Les mêmes doses quotidiennes et intervalles de dosage s'appliquent aux hommes et aux femmes ayant une fonction rénale normale.

Course

L'effet de la race sur la lévocétirizine n'a pas été étudié. Comme la lévocétirizine est principalement excrétée par les reins et qu'il n'y a pas de différences raciales importantes dans la clairance de la créatinine, les caractéristiques pharmacocinétiques de la lévocétirizine ne devraient pas être différentes d'une race à l'autre. Aucune différence liée à la race dans la cinétique de la cétirizine racémique n'a été observée.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la lévocétirizine chez les insuffisants hépatiques n'a pas été testée. Les patients atteints de maladies hépatiques chroniques (cirrhose hépatocellulaire, cholestatique et biliaire) ayant reçu 10 ou 20 mg du composé racémique cétirizine en dose unique ont présenté

ASMOCET-L [LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

une augmentation de 50 % de la demi-vie ainsi qu'une diminution de 40 % de la clairance par rapport aux sujets sains.

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique

L'action sur les réactions cutanées induites par l'histamine est en décalage avec les concentrations plasmatiques.

5.3 Données de sécurité précliniques :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, potentiel carcinogène, toxicité pour la reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

6.1 Liste des excipients :

Maïs Amidon (diluant), microcristallin cellulose (Diluant), Lactose (Diluant), Maïs Amidon (Coller) (Reliure), PVP K-30 (liant), hydroxybenzoate de méthyle sodique (conservateur), hydroxybenzoate de propyle sodique (conservateur), purifié Eau (solvant de granulation), talc purifié (lubrifiant), croix Povidone (Désintégrant), Magnésium Stéarate (Lubrifiant), Sodium Glycolate d'amidon (super désintégrant), laurylsulfate de sodium (lubrifiant), colloïdal Silice anhydre (anti-adhérent), dioxyde de titane (agent colorant), PVPK-30 (liant), talc (agent de polissage), PEG-6000 (film agent de formation), HPMC (agent de revêtement), alcool isopropylique (solvant de revêtement), dichlorométhane (solvant de revêtement).

6.2 Incompatibilités :

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation :

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation :

Conserver en dessous de 30°C. Protégez de la lumière et de l'humidité.
Gardez le médicament hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du récipient :

(2*10 comprimés): 10 comprimés emballés dans une plaquette thermoformée Alu/PVC et ces 2 plaquettes emballées dans une boîte imprimée avec une notice .

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Registered Office:

A-19, 1st floor, Gazipur village
Delhi- 110096, INDIA

ASMOCET-L
[LEVOCETIRIZINE TABLETS 5 MG]

Ph.:- +91-120-4516710

Email: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

8. SITE DE FABRICATION : -

ASMOH LABORATORIES LIMITED

K. No. 705, Nalagarh road, Malku Majra, Tehsil
Nalagarh, Baddi, Distt-Solan, H. P., INDIA

9. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :N⁰10018/14

**10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION : 30/09/2019 to 30/09/2024**

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE : 06/2023

12. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : LISTE II