

1.8 Summary of product characteristics**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ZYNOCET 5 mg film coated Tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 5 mg levocetirizine dihydrochloride (equivalent to 4.2 mg of levocetirizine).

Excipient: each film-coated tablet contains 55.95 mg lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

White film coated, round shaped tablets debossed with 'LC' on one side and plain on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS**4.1 Therapeutic indications**

Levocetirizine is indicated for:

- the relief of nasal and ocular symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis;
- the relief of symptoms of chronic idiopathic urticaria.

4.2 Posology and method of administration

The film-coated tablet must be taken orally, swallowed whole with liquid and may be taken with or without food.

Adults and adolescents 12 years and above

The daily recommended dose is 5 mg (one film-coated tablet) once daily.

Children aged 6 to 12 years

The daily recommended dose is 5 mg (one film-coated tablet) daily.

Levocetirizine is not recommended for use in children below age 6 due to insufficient data on safety and efficacy.

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

Elderly

For the time being, there is no data to suggest that the dose needs to be reduced in elderly patients provided that the renal function is normal.

Patients with moderate to severe renal impairment: there are no data to document the efficacy/safety ratio in patients with renal impairment. Since levocetirizine is mainly excreted via renal route (see section 5.2), in cases no alternative treatment can be used, the dosing intervals must be individualized according to renal function. Refer to the following table and adjust the dose as indicated. To use this dosing table, an estimate of the patient's creatinine clearance (CL_{cr}) in ml/min is needed. The CL_{cr} (ml/min) may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination using the following formula:

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

Dosing adjustments for adult patients with impaired renal function:

<u>Group</u>	<u>Creatinine clearance (ml/min)</u>	<u>Dosage and frequency</u>
<u>Normal</u>	<u>≥ 80</u>	<u>One tablet daily</u>
<u>Mild</u>	<u>50 - 79</u>	<u>One tablet daily</u>
<u>Moderate</u>	<u>30 - 49</u>	<u>One tablet every two days</u>
<u>Severe</u>	<u>30</u>	<u>One tablet every three days</u>
<u>End-stage renal disease - patients undergoing dialysis</u>	<u>10</u>	<u>Contra-indicated</u>

In pediatric patients suffering from renal impairment, the dose will have to be adjusted on an individual basis taking into account the renal clearance of the patient, his age and his body weight.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with solely hepatic impairment.

Patients with hepatic impairment and renal impairment

Dose adjustment is recommended (see Patients with moderate to severe renal impairment above).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to levocetirizine, to any of the excipients, to hydroxyzine or to any piperazine derivatives.

Patients with severe renal impairment at less than 10 ml/min creatinine clearance.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose- galactose malabsorption should not take levocetirizine film-coated tablets.

4.4 Special warnings and precautions for use

Do not exceed the stated dose.

The use of levocetirizine dihydrochloride is not recommended in children aged less than 6 years since the currently available film-coated tablets do not yet allow dose adaptation.

At therapeutic doses, no clinically significant interactions have been demonstrated with alcohol (for a blood alcohol level of 0.5 g/L). Nevertheless, precaution is recommended if alcohol is taken concomitantly.

Caution in epileptic patients and patients at risk of convulsions is recommended.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Due to the pharmacokinetic, pharmacodynamic and tolerance profile of levocetirizine, no interactions are expected with this antihistamine. Actually, neither pharmacodynamic nor significant pharmacokinetic interaction was reported in drug-drug interactions studies performed, notably with pseudoephedrine or theophylline (400 mg/day).

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

The extent of absorption of levocetirizine is not reduced with food, although the rate of absorption is decreased.

4.6 Pregnancy and lactation

Very rare 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 breast feeding women because levocetirizine passes into breast milk.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Objective measurements of driving ability, sleep latency and assembly line performance have not demonstrated any clinically relevant effects at the recommended dose of 5 mg.

Patients intending to drive, engaging in potentially hazardous activities or operating machinery should not exceed the recommended dose and should take their response to the medicinal product into account. In these sensitive patients, concurrent use with alcohol or other CNS depressants may cause additional reductions in alertness and impairment of performance.

4.8 Undesirable effects

The frequency of undesirable effects has been defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $\leq 1/1,000$); very rare ($\leq 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Blood and lymphatic system disorders				Thrombocytopenia
Immune system disorders			Hypersensitivity	Anaphylactic shock
Psychiatric disorders	Somnolence	Agitation	Aggression Confusion	Tic

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

			Depression Hallucination Insomnia	
Nervous disorders	system	Dizziness Headache	Paraesthesia Convulsions Movement disorders	Dysgeusia Syncope Tremor Dystonia Dyskinesia
Eye disorders				Accommodation disorder Blurred vision Oculogyration
Cardiac disorders			Tachycardia	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Pharyngitis Rhinitis*		
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain Dry mouth Nausea	Diarrhoea	
Hepatobiliary disorders			Hepatic function abnormal (increased transaminases, alkaline phosphatase, γ -GT and bilirubin)	

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash	Urticaria	Angioneurotic oedema Fixed eruption drug
Renal and urinary disorders				Dysuria Enuresis
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Asthenia Malaise	Oedema	
Investigations			Weight increased	

* in children

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms observed after an overdose of levocetirizine are mainly associated with CNS effects or with effects that could suggest an anticholinergic effect.

Adverse events reported after an intake of at least 5 times the recommended daily dose are: confusion, diarrhoea, dizziness, fatigue, headache, malaise, mydriasis, pruritus, restlessness, sedation, somnolence, stupor, tachycardia, tremor and urinary retention.

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 ingestion of a short occurrence.

Levocetirizine is not effectively removed by dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihistamine for systemic use, piperazine derivatives, ATC Code: R06A E09

Levocetirizine, the (R) enantiomer of cetirizine, is a potent and selective antagonist of peripheral H1-receptors.

Binding studies revealed that levocetirizine has high affinity for human H1-receptors ($K_i = 3.2$ nmol/l). Levocetirizine has an affinity 2-fold higher than that of cetirizine ($K_i = 6.3$ nmol/l). Levocetirizine dissociates from H1-receptors with a half-life of 115 ± 38 min. After single administration, levocetirizine shows a receptor occupancy of 90% at 4 hours and 57% at 24 hours.

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.

The pharmacodynamic activity of levocetirizine has been studied in randomised, controlled trials:

In a study comparing the effects of levocetirizine 5mg, desloratadine 5mg, and placebo on histamine-induced wheal and flare, levocetirizine treatment resulted in significantly decreased wheal and flare formation which was highest in the first 12 hours and lasted for 24 hours, ($p < 0.001$) compared with placebo and desloratadine.

The onset of action of levocetirizine 5 mg in controlling pollen-induced symptoms has been observed at 1 hour post drug intake in placebo controlled trials in the model of the allergen challenge chamber.

In vitro studies (Boyden chambers and cell layers techniques) show that levocetirizine inhibits eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through both dermal and lung cells.

Levocetirizine inhibits the histamine-mediated early phase of the allergic reaction and also reduces the migration of certain inflammatory cells and the release of certain mediators associated with the late allergic response.

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

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.

The paediatric safety and efficacy of levocetirizine tablets has been studied in two placebo controlled clinical trials including patients aged 6 to 12 years and suffering from seasonal and perennial allergic rhinitis, respectively. In both trials, levocetirizine significantly improved symptoms and increased health-related quality of life.

In a placebo-controlled clinical trial including 166 patients suffering from chronic idiopathic urticaria, 85 patients were treated with placebo and 81 patients with levocetirizine 5mg once daily over six weeks. Treatment with levocetirizine resulted in significant decrease in pruritus severity over the first week and over the total treatment period as compared to placebo. Levocetirizine also resulted in a larger improvement of health-related quality of life as assessed by the Dermatology Life Quality Index as compared to placebo.

Pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship

5 mg levocetirizine provides a similar pattern of inhibition of histamine-induced wheal and flare as 10 mg cetirizine. As for cetirizine, the action on histamine-induced skin reactions was out of phase with the plasma concentrations.

ECGs did not show relevant effects of levocetirizine on QT interval.

5.2 Pharmacokinetic properties

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

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

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 ± 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

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

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.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**6.1 List of excipients**

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, purified water, opadry white and magnesium stearate as inactives.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C in a dry place.

Protect from light and moisture.

Keep out of the reach of children.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/Aluminium Laminate Foil (OPA/AL/PVC)

Pack size of 2 x 10's

6.6 Special precautions for disposal and other handling



ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

OMAN PHARMACEUTICAL PRODUCTS CO. L.L.C. Salalah, Sultanate of Oman

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

OMAN	D06034A
BAHRAIN	DRN-8211/12
UAE	RDCD/R-962/5060

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

22/02/2011

10. Date of Publication of this pack-insert: October 2015

1. Nom du médicament

L-HEC 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE et QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg dichlorhydrate de lévocétirizine (soit 4,2 mg de lévocétirizine).

Excipient : chaque comprimé pelliculé contient mg 55,95 lactose monohydraté.

Pour une liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Blanc pelliculés, ronde en forme comprimés debossés avec « LC » sur un côté et lisse de l'autre côté.

4. Indications cliniques**4.1 Indications thérapeutiques**

Levocetirizine est indiqué pour :

-le soulagement des symptômes nasaux et oculaires de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle ;

-le soulagement des symptômes de l'urticaire idiopathique chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le comprimé pelliculé doit être pris par voie orale, avalés entiers avec liquide et peut être pris avec ou sans nourriture.

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Le quotidien dose recommandée est de 5 mg (un comprimé pelliculé) une fois par jour.

Enfants de 6 à 12 ans

Le quotidien dose recommandée est de 5 mg (un comprimé pelliculé) tous les jours.

Lévocétirizine n'est pas recommandé pour les enfants au-dessous de 6 ans, faute de données sur l'innocuité et l'efficacité.

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

Personnes âgées

Pour l'instant, il n'y a pas de données qui suggèrent que la dose doit être réduite chez les patients âgés, pourvu que la fonction rénale est normale.

Les patients avec modéré à une insuffisance rénale sévère : il n'y a pas de données pour documenter le ratio efficacité/de sécurité chez les patients avec impairement rénal. Étant donné que la lévocétirizine est principalement excrété par voie rénale (voir section 5.2), dans des cas qu'aucun traitement alternatif ne peut être utilisé, les intervalles doivent être individualisées selon la fonction rénale. Reportez-vous au tableau suivant et ajuster la dose indiquée. Pour utiliser ce tableau de dosage, une estimation de la clairance de la créatinine du patient (CLcr) en ml/min est nécessaire. La CLcr (ml/min) peut être estimée de dosage de créatinine (mg/dl) de sérum à l'aide de la formule suivante :

Ajustements posologiques chez les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale :

<u>Groupe</u>	<u>Clairance de la créatinine (ml/min)</u>	<u>Posologie et la fréquence</u>
<u>Normal</u>	<u>≥ 80</u>	<u>Un comprimé par jour</u>
<u>Doux</u>	<u>50 - 79</u>	<u>Un comprimé par jour</u>
<u>Modérée</u>	<u>30 - 49</u>	<u>Un comprimé tous les deux jours</u>
<u>Sévère</u>	<u>30</u>	<u>Un comprimé tous les trois jours</u>
<u>Insuffisance rénale terminale - les patients en dialyse</u>	<u>10</u>	<u>Contre-indiqués</u>

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale, la dose devra être ajusté sur une base individuelle, en tenant compte de la clairance rénale du patient, son âge et son poids de corps.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique uniquement.

Patients présentant une insuffisance hépatique et insuffisance rénale

Ajustement de la dose est recommandé (voir les Patients avec modéré à sévère insuffisance rénale ci-dessus).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la lévocétirizine, à un des excipients, hydroxyzine ou des dérivés de la pipérazine.

Patients atteints d'insuffisance rénale grave à moins que la clairance de la créatinine 10 ml/min.

Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre levocetirizine comprimés pelliculés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'utilisation

Ne pas dépasser la dose indiquée.

L'utilisation de dichlorhydrate de lévocétirizine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 6 ans étant donné que les comprimés pelliculés actuellement disponibles ne permettent pas encore l'adaptation de la dose.

Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significatifs n'ont été démontrées avec de l'alcool (pour un taux d'alcoolémie de 0,5 g/L). Cependant, il est conseillée de précaution si l'alcool est pris concomitamment.

Prudence chez les patients épileptiques et les patients à risque de convulsions est recommandé.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

En raison de la pharmacocinétique, pharmacodynamique et le profil de tolérance de la lévocétirizine, aucune interaction n'est attendues avec cet antihistaminique. En fait, interaction pharmacocinétique significative ni pharmacodynamique a été signalée en médicaments interactions études réalisées, notamment avec la pseudoéphédrine ou la théophylline (400 mg/jour).

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

4,6 Grossesse et allaitement

Très rare donnée clinique sur des grossesses exposées n'est disponible. Études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, la parturition ou le développement postnatal. Il faut être prudent quand prescrire aux femmes enceintes ou allaitante alimentation femmes car levocetirizine passe dans le lait maternel.

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

Les mesures objectives de la capacité de conduite, performances latence et ligne d'assemblage de sommeil n'ont pas démontré aucun effet cliniquement significatif à la dose recommandée de 5 mg.

Les patients qui ont l'intention de conduire, se livrant à des activités potentiellement dangereuses ou utilisation de machines ne doit pas dépasser la dose recommandée et tienne compte de leur réponse au médicament. Chez ces patients sensibles, administration concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC peut provoquer des réductions additionnelles dans la vigilance et l'altération de la performance.

4,8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables a été définie comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; commune ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $\leq 1/1\ 000$) ; très rares ($\leq 1/10\ 000$) ; inconnu (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

	Commune	Rare	Rare	Très rare
Sang et troubles du système lymphatique				Thrombocytopénie

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité	Choc anaphylactique
Troubles psychiatriques	Somnolence	Agitation	Agression Confusion Dépression Hallucination Insomnie	TIC
Troubles du système nerveux	Vertige Maux de tête	Paresthésie	Convulsions Troubles du mouvement	Dysgueusie Syncope Tremor Dystonie Dyskinésie tardive
Troubles oculaires				Trouble de l'accommodation Vision floue Oculogyration
Troubles cardiaques			Tachycardie	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Pharyngite La rhinite *			
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales Sécheresse de la bouche Nausée	Diarrhées		
Troubles hépatobiliaires			Fonction hépatique anormale (augmentation des transaminases, alkalo-phosphatase, γ -GT et	

			bilirubine)	
Peau et des tissus sous-cutanés		Prurit Éruption cutanée	Urticaire	Œdème angioneurotique Toxidermies fixe
Troubles rénaux et urinaires				Dysurie Énurésie nocturne
Troubles généraux et administration du site conditions générales	Fatigue	Asthénie Malaise	Œdème	
Enquêtes			Poids a augmenté	

chez les enfants

4.9 Surdosage

Symptômes

Symptômes observés après un surdosage de lévocétirizine sont principalement associées à effets sur le SNC ou à des effets qui pourraient suggérer un effet anticholinergique.

Effets indésirables signalés après un apport d'au moins 5 fois la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, maux de tête, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblement et rétention urinaire.

Gestion des surdoses

Il n'y a aucun antidote spécifique connu à la lévocétirizine.

Cas de surdosage, traitement symptomatique ou de soutien est recommandé. On envisagera un lavage gastrique après ingestion d'une courte apparition.

Lévocétirizine n'est pas efficacement éliminé par dialyse.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

Groupe pharmacothérapeutique : antihistaminique pour usage systémique, dérivés de la pipérazine,

Code ATC : R06A E09

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

Études de liaison a révélé que la lévocétirizine a une affinité élevée pour les récepteurs humains H1 ($K_i = 3,2$ nmol/l). Lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizine se dissocie de récepteurs H1 avec une demi-vie de 115 ± 38 min. Après une seule administration, levocetirizine montre une occupation des récepteurs de 90 % après 4 heures et 57 % à 24 heures.

Les études pharmacodynamiques chez des volontaires sains démontrent que, à la moitié de la dose, lévocétirizine a une activité comparable à la cetirizine, aussi bien dans la peau et dans le nez.

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

Dans une étude comparant les effets de la lévocétirizine 5mg, la desloratadine 5 mg et un placebo sur la papule induite par l'histamine et les reflets, levocetirizine traitement a entraîné une baisse significative de papule et formation flare qui était la plus élevée dans les 12 premières heures et a duré 24 heures, ($p < 0,001$) comparativement à un placebo et la desloratadine.

Le début de l'action de la lévocétirizine 5 mg pour contrôler les symptômes induits par pollen a été observé à 1 heure post drogues d'admission dans les essais contrôlée contre placebo dans le modèle de la chambre de défi d'allergène.

Des études in vitro (chambre de Boyden et cellules couches techniques) montrent que la lévocétirizine inhibe la migration transendothéliale éosinophiles induite par l'éotaxine à travers les deux dermique et cellules pulmonaires.

Lévocétirizine inhibe la phase précoce de la réaction allergique, induite par l'histamine et réduit également la migration de certaines cellules inflammatoires et la libération de certains médiateurs associés à la réponse allergique tardive.

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

L'efficacité et l'innocuité de la lévocétirizine a été démontrée dans plusieurs double-aveugle, contrôlée par placebo, les essais cliniques effectués chez des patients adultes atteints de rhinite allergique saisonnière ou la rhinite allergique vivaces.

La pédiatrie et l'innocuité de la lévocétirizine comprimés a été étudiée dans deux essais cliniques contrôlée contre placebo, y compris les patients âgés de 6 à 12 ans et souffrant de rhinite allergique saisonnière et perannuelle, respectivement. Dans les deux essais, lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes et a augmenté la qualité de vie liée à la santé.

Dans un essai clinique contrôlée contre placebo dont 166 patients souffrant d'urticaire chronique idiopathique, 85 patients ont été traités avec un placebo et 81 patients traités par lévocétirizine 5mg une fois par jour pendant six semaines. Traitement par lévocétirizine a entraîné une diminution significative de sévérité du prurit au cours de la première semaine et au cours de la période de traitement totale par rapport au placebo. Lévocétirizine ont 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 de dermatologie par rapport au placebo.

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique

5 mg lévocétirizine fournit un modèle similaire d'inhibition de la papule induite par l'histamine et les reflets comme cetirizine 10 mg. En ce qui concerne la cetirizine, l'action sur les réactions de la peau induite par l'histamine est déphasée avec les concentrations plasmatiques.

ECG n'a pas montré d'effets pertinents de lévocétirizine sur l'intervalle QT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lévocétirizine sont linéaires avec dose - et indépendante du temps avec une faible variabilité inter-sujet. Le profil pharmacocinétique est le même lorsqu'il est administré comme l'énantiomère ou lorsqu'il est administré comme cetirizine. Aucune inversion chirale se produit pendant le processus d'absorption et d'élimination.

Absorption

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

Levocetirizine est rapidement et largement absorbé après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 h après l'administration. État d'équilibre est atteint après deux jours. Les concentrations maximales sont généralement 270 ng/ml et 308 ng/ml après une seule prise d'une dose répétée 5 mg o.d., respectivement. Le degré d'absorption est indépendant de la dose et n'est pas altéré par la nourriture, mais le pic de concentration est réduit et retardé.

Distribution :

Aucune donnée de distribution de tissu n'est disponible chez l'homme, ni concernant le passage de lévocétirizine à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez les rats et les chiens, les plus hauts niveaux de tissus sont trouvés dans le foie et les reins, le plus bas dans le compartiment de la CNS.

Levocetirizine est 90 % liée aux protéines plasmatiques. La distribution de lévocétirizine est restrictive, tel que le volume de distribution est de 0,4 l/kg.

Biotransformation

La mesure du métabolisme de la lévocétirizine chez l'être humain est inférieure à 14 % de la dose et par conséquent les différences résultant de polymorphisme génétique ou de prise concomitante d'enzyme inhibiteurs sont censées être négligeable. Voies métaboliques incluent aromatique oxydation, N - et O-désalkylation et conjugaison taurine. Désalkylation voies sont principalement médiée par le CYP 3 a 4 alors qu'aromatique oxydation implique de multiples et/ou non identifiés isoformes CYP. Lévocétirizine n'avait aucun effet sur les activités du CYP isoenzymes 1 a 2, 2 C 9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3 a 4 à des concentrations bien au-dessus des pics de concentration atteints suite à une dose de 5 mg par voie orale.

En raison de son métabolisme faible et l'absence d'inhibition métabolique potentielle, l'interaction de lévocétirizine avec d'autres substances, ou vice versa, il est peu probable.

Élimination

La demi-vie plasmatique chez les adultes est de $7,9 \pm 1,9$ heures. La moyenne apparente clairance corporelle totale est de 0,63 ml/min/kg. La principale voie d'excrétion de lévocétirizine et métabolites se fait par l'urine, soit une moyenne de 85,4 % de la dose. Excrétion via les excréments

ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

représente seulement 12,9 % de la dose. Levocetirizine est éliminé par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

Insuffisance rénale

La clairance apparente corps de lévocétirizine est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est donc recommandé de régler les intervalles de lévocétirizine, basé sur la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère. Chez les sujets anuriques fin scène maladie rénale, la clairance corporelle totale est diminuée d'environ 80 % par rapport aux sujets normaux.

5.3 données de sécurité précliniques

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme issu des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité à doses répétées, génotoxicité, cancérogénicité, toxicité pour la reproduction.

6. Indications pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, eau purifiée, opadry blanc et stéarate de magnésium comme inactifs.

6.2 incompatibilités

Ne s'applique pas.

6.3 durée de vie

3 ans

6.4 précautions pour le stockage

Stocker en dessous de 30°C dans un endroit sec.

Protéger de la lumière et l'humidité.

Garder hors de portée des enfants.



ZYNOCET (LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg)

6.5 nature et contenu du récipient

Laminés en aluminium/aluminium (OPA/AL/PVC)

Pack taille de 2 x 10

6,6 des précautions spéciales pour élimination et autre manutention

Aucune exigence particulière.

7. Titulaire de l'autorisation MARKETING

OMAN PHARMACEUTICAL PRODUCTS CO. L.L.C. Salalah, Sultanat d'Oman

8. Numéro d'autorisation de commercialisation (S)

Oman	D06034A
Bahreïn	DRN-8211/12
ÉMIRATS ARABES	RDCD/R-962/5060
UNIS	

9. DATE de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation

22/02/2011

10. Date de Publication de cette notice : Octobre 2015