

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. Nom du médicament

LERZIN

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient:

Dichlorhydrate de lévocétirizine 5 mg

Excipients.....qs

Couleur : Dioxyde de titane BP

3. Forme pharmaceutique

Comprimés

4. Caractéristiques cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhinite allergique (y compris la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Oral

DOSAGE

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 5 mg une fois par jour le soir

Enfants de 6 à 11 ans : 2,5 mg une fois par jour le soir

4.3 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 à une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 lévocétirine.

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

L'administration de lévocétirizine aux nourrissons et aux tout-petits âgés de moins de 2 ans n'est pas recommandée.

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

Excipient à effet notoire

Lactose monohydraté

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la lévocétirizine (y compris aucune étude avec les inducteurs du CYP3A4) ; des études avec le composé racémate cétirizine ont démontré qu'il n'y avait pas d'interactions indésirables cliniquement pertinentes (avec la pseudoéphédrine, la cimétidine, le kétoconazole, l'érythromycine, l'azithromycine, le glipizide et le diazépam). 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.

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Pour la lévocétirizine, aucune donnée clinique sur les grossesses exposées n'est disponible. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects 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.

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 de conduire. Néanmoins, certains patients peuvent ressentir de la somnolence, de la fatigue et de l'asthénie sous traitement par LERZIN . Par conséquent, les patients ayant l'intention de conduire, d'exercer des activités

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

potentiellement dangereuses ou d'utiliser des machines doivent tenir compte de leur réaction au médicament.

4.8 Effets indésirables

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 médicamenteux contre 11,3 % dans le groupe placebo. 91,6 % de ces effets indésirables médicamenteux étaient légers à modérés.

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

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

Terme préféré (COUP)	Placebo (n =771)	Lévocétirizine 5 mg (n = 935)
Mal de crâne	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 fréquents $> 1/1\ 000$, $< 1/100$) comme l'asthénie ou les douleurs abdominales ont été observées.

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

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables de l'expérience post-commercialisation sont 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 ($<1/10\ 000$), 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

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

- Troubles psychiatriques:

Fréquence indéterminée : agressivité, agitation, hallucination, dépression, insomnie, idées suicidaires, cauchemar

- 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

- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Fréquence indéterminée : dyspnée

- Problèmes gastro-intestinaux:

Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, diarrhée

- Troubles 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, éruption cutanée, urticaire

- Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des os :

Fréquence indéterminée : myalgie, arthralgie

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquence indéterminée : œdème

- Enquêtes :

Fréquence indéterminée : prise de poids, tests de la fonction hépatique anormaux

Description de certains effets indésirables

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

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé. Un lavage gastrique peut être envisagé si l'ingestion est récente.

La cétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

Code ATC : R06A E09.

Mécanisme d'action

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

Des études de liaison ont révélé que la lévocétirizine a une affinité élevée 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, à la fois dans la peau et dans le nez.

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 à 5 mg, de la desloratadine à 5 mg et d'un placebo sur les papules et les poussées induites par l'histamine, le traitement par 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 d'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 allergénique.

Des études *in vitro* (techniques des chambres de Boyden et des couches cellulaires) montrent que la lévocétirizine inhibe la migration transendothéliale des éosinophiles induite par l' éotaxine à travers les cellules dermiques et pulmonaires. Une étude expérimentale pharmacodynamique *in vivo* (technique de 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 clinique et sécurité

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

L'efficacité et l'innocuité de la lévocétirizine ont été démontrées dans plusieurs essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, réalisés chez des patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière, de rhinite allergique perannuelle ou de rhinite allergique persistante. Il a été démontré que la lévocétirizine améliore considérablement 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 la 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 démontré 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 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 amélioration plus importante 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 affections urticariennes. 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 chronique idiopathique.

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 contre 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 amélioré de manière significative les symptômes et augmenté la qualité de vie liée à la santé.

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

Je n enfants de moins de 6 ans, la sécurité clinique a été établi à partir de plusieurs études thérapeutiques à court ou à long -TERM:

- un essai clinique dans lequel 29 enfants de 2 à 6 ans atteints de rhinite allergique ont été traités par lévocétirizine 1,25 mg deux fois par jour pendant 4 semaines
- un essai clinique dans lequel 114 enfants âgés de 1 à 5 ans atteints de rhinite allergique ou d'urticaire chronique idiopathique ont été traités par 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 lévocétirizine 1,25 mg une fois par jour pendant 2 semaines
- un essai clinique à long terme (18 mois) chez 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.²

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire et indépendante de la dose et du temps avec une faible variabilité inter-sujets. 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.

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 une fois par jour, respectivement. Le degré d'absorption est indépendant de la dose et n'est pas modifié par les aliments, 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 le rat et le chien, les concentrations tissulaires les plus élevées se trouvent dans le foie et les reins, les plus faibles dans le compartiment du SNC.

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

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

Biotransformation

L'étendue 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 impliquait des isoformes CYP multiples et/ou non identifiées. La lévocétirizine n'a eu aucun effet sur les activités des isoenzymes du 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 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 par 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 atteints d'insuffisance rénale modérée et 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 %.

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique :

L'action sur les réactions cutanées induites par l'histamine est déphasée par rapport aux concentrations plasmatiques.

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

5.3 Données de sécurité précliniques

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

6. Détails pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Noyau de la tablette :

Lactose monohydraté

La cellulose microcristalline

Glycolate d'amidon sodique

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hydroxy propyl méthyl cellulose E-5

Le dioxyde de titane

Alcool isopropylique

Talc

Polyéthylène Glycol 6000 (PEG- 6000)

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au-dessous de 30°C dans un endroit sec. Protéger de la lumière

Tenir hors de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Blister de 10 Comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière

7. Autorisation de mise sur le marché antérieure

Product Name: Lerzin

Generic Name: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets



Galpha Laboratories Limited

GALPHA LABORATORIES LIMITED

610, Shah & Nahar Ind Estate,

Dr. E Moses Road, Worli (W),

Mumbai- 400 018, India.

Tel: +91-22-30400999

Fax +91-22-30400900

Email: info@galpha.com

8 . Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

N / A

9. Etat de la première Autorisation/renouvellement de l'autorisation

N / A

10. Date de révision du texte

N / A