

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levocetirizine Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg levocetirizine dihydrochloride (equivalent aan 4,2 mg levocetirizine).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 60,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'L9CZ' aan een kant en '5' aan de andere kant.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Levocetirizine is bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder geïndiceerd voor:

- de verlichting van neus- en oogsymptomen van seizoen- en niet-seizoengebonden allergische rinitis;
- de verlichting van symptomen van chronische idiopathische urticaria.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

De dagelijkse aanbevolen dosering is 5 mg (één filmomhulde tablet) eenmaal daags.

*Ouderen*

Bij oudere patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie "Nierinsufficiëntie" hieronder).

*Nierinsufficiëntie*

De doseringsintervallen moeten individueel aangepast worden overeenkomstig de nierfunctie (eGFR - geschatte glomerulaire filtratiesnelheid). Raadpleeg de volgende tabel en pas de dosering aan zoals aangegeven.

Aanpassing van de dosering bij patiënten met een verstoorde nierfunctie:

<u>Groep</u>	<u>eGFR (ml/min)</u>	<u>Dosering en frequentie</u>
<u>Normale nierfunctie</u>	<u>≥ 90</u>	<u>Eén tablet eenmaal per dag</u>
<u>Licht verminderde nierfunctie</u>	<u>60 – &lt; 90</u>	<u>Eén tablet eenmaal per dag</u>
<u>Matig verminderde nierfunctie</u>	<u>30 - &lt;60</u>	<u>Eén tablet om de twee dagen</u>
<u>Ernstig verminderde nierfunctie</u>	<u>15- &lt; 30</u> <u>(geen dialyse vereist)</u>	<u>Eén tablet om de drie dagen</u>
<u>Terminale nierinsufficiëntie</u> <u>(End Stage Renal Disease - ESRD)</u>	<u>≤ 15</u> <u>(dialyse vereist)</u>	<u>Gecontra-indiceerd</u>

Bij pediatrie patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosering individueel worden aangepast rekening houdende met de renale klaring, de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor kinderen met nierinsufficiëntie.

#### *Leverinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met alleen leverinsufficiëntie.

#### *Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie*

Een aanpassing van de dosering wordt aanbevolen (zie “Nierinsufficiëntie” hierboven).

#### *Pediatrie patiënten*

##### Kinderen van 6 tot 12 jaar

De dagelijkse aanbevolen dosis is 5 mg (één filmomhulde tablet).

Voor kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar is er geen aangepaste dosering mogelijk met de filmomhulde formulering. Het is aanbevolen een pediatrie formulering van levocetirizine te gebruiken.

#### Wijze van toediening

De filmomhulde tablet moet oraal worden ingenomen, in zijn geheel worden ingeslikt met vloeistof en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het wordt aangeraden de dagelijkse dosis in één keer in te nemen.

#### Gebruiksduur:

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen die optreden minder dan vier dagen per week of minder dan vier weken per jaar) moet behandeld worden overeenkomstig de ziekte en de voorgeschiedenis; de behandeling kan gestaakt worden zodra de symptomen verdwenen zijn, en kan weer worden opgestart als de symptomen terugkeren. In geval van persisterende allergische rhinitis (symptomen die optreden meer dan vier dagen per week of meer dan vier weken per jaar) kan aan de patiënt een ononderbroken behandeling worden voorgesteld gedurende de periode van blootstelling aan allergenen.

Er is klinische ervaring met het gebruik van levocetirizine voor behandelingsperioden van ten minste 6 maanden. Bij chronische urticaria en chronische allergische rhinitis is er klinische ervaring beschikbaar met het gebruik van cetirizine (racemaat) tot 1 jaar.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor cetirizine, voor hydroxyzine, voor andere piperazinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met terminale nierinsufficiëntie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) onder 15 ml/min (die dialyse vereist).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige inname van alcohol (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met predisponerende factoren voor urineretentie (bv. ruggenmergletsel, prostaathyperplasie) omdat levocetirizine het risico op urineretentie kan verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie en patiënten met een risico op convulsie, omdat levocetirizine een verergering van de aanvallen kan veroorzaken.

Antihistaminica remmen de respons op allergie-huidtesten en een uitwasperiode (van 3 dagen) is vereist vooraleer deze uitgevoerd worden.

Pruritus kan voorkomen bij stopzetting van levocetirizine, zelfs als deze symptomen niet aanwezig waren voor aanvang van de behandeling. De symptomen kunnen spontaan verdwijnen. In sommige gevallen kunnen de symptomen intens zijn en het opnieuw opstarten van de behandeling vereisen. De symptomen zouden moeten verdwijnen na het opnieuw opstarten van de behandeling.

Levocetirizine bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen levocetirizine filmomhulde tabletten niet te gebruiken.

#### Pediatrische patiënten

Het gebruik van filmomhulde tabletten wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, aangezien er geen aangepaste dosering mogelijk is met deze formulering. Het wordt aanbevolen om een pediatrische formulering van levocetirizine te gebruiken.

### 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties met levocetirizine (met inbegrip van studies met CYP3A4-inductoren). Studies met racemaat cetirizine hebben aangetoond dat er geen klinisch relevante bijwerkingen waren (met antipyrine, azitromycine, cimetidine, diazepam, erythromycine, glipizide, ketoconazol en pseudo-efedrine). In een studie met meerdere doses theofylline (eenmaal daags 400 mg) werd een kleine daling in de klaring van cetirizine (16%) waargenomen, terwijl de beschikbaarheid van theofylline niet veranderde door gelijktijdige toediening van cetirizine.

In een studie met meerdere doses ritonavir (tweemaal daags 600 mg) en cetirizine (eenmaal daags 10 mg) was de mate van blootstelling aan cetirizine met ongeveer 40% gestegen, terwijl de beschikbaarheid van ritonavir enigszins was veranderd (-11%) door gelijktijdige toediening van cetirizine.

De mate van absorptie van levocetirizine wordt niet verminderd door voedsel, hoewel de snelheid van absorptie vermindert.

Bij gevoelige patiënten kan de gelijktijdige toediening van cetirizine of levocetirizine met alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel leiden tot een bijkomende vermindering van de alertheid en het functioneren.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van levocetirizine bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt er echter op dat cetirizine, het racemaat van levocetirizine, niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van levocetirizine tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

##### Borstvoeding

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven omdat cetirizine, de racemaat van levocetirizine, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bijwerkingen geassocieerd met levocetirizine, kunnen waargenomen worden bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van levocetirizine aan vrouwen die borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van levocetirizine.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Vergelijkend klinisch onderzoek heeft niet uitgewezen dat levocetirizine in de aanbevolen dosering de mentale alertheid, het reactievermogen of de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vermindert.

Toch kunnen bij sommige patiënten die met levocetirizine worden behandeld, slaperigheid, vermoeidheid en zwakte optreden. Daarom moeten patiënten die van plan zijn te rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te ondernemen of machines te bedienen, rekening houden met hun reactie op het gebruik van dit geneesmiddel.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Klinische studies

###### *Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar*

In therapeutische studies bij vrouwen en mannen tussen 12 en 71 jaar oud ondervond 15,1% van de patiënten in de levocetirizine 5 mg-groep ten minste één bijwerking, in vergelijking met 11,3% in de placebogroep. Van deze bijwerkingen was 91,6% licht tot matig van aard.

In therapeutisch onderzoek bedroeg de drop-outfrequentie wegens bijwerkingen 1,0% (9/935) bij levocetirizine 5 mg en 1,8% (14/771) bij placebo.

Klinisch therapeutisch onderzoek met levocetirizine omvatte 935 proefpersonen die blootgesteld

werden aan de aanbevolen dosis van 5 mg per dag. Tijdens deze studies werden bij behandeling met levocetirizine 5 mg of placebo de volgende bijwerkingen gemeld met een frequentie van 1% of meer (vaak:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ):

Voorkeursterm (WHOART)	Placebo (n=771)	Levocetirizine 5 mg (n=935)
Hoofdpijn	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Slaperigheid	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Droge mond	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Vermoeidheid	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Daarnaast werden bijwerkingen zoals asthenie of buikpijn (soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) soms waargenomen.

Sederende bijwerkingen zoals slaperigheid, vermoeidheid en asthenie werden samen over het algemeen vaker (8,1%) waargenomen met 5 mg levocetirizine dan met placebo (3,1%).

#### *Pediatrische patiënten*

In twee placebogecontroleerde onderzoeken bij pediatrische patiënten van 6 tot 11 maanden en van 1 jaar tot jonger dan 6 jaar werden 159 proefpersonen blootgesteld aan een dosis levocetirizine van respectievelijk 1,25 mg dagelijks gedurende 2 weken en 1,25 mg tweemaal daags.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met een incidentie van 1% of hoger bij levocetirizine of placebo:

Systeem/orgaanklasse en voorkeursterm	Placebo (n=83)	Levocetirizine (n=159)
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
Diarree	0	3 (1,9%)
Braken	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Constipatie	0	2 (1,3%)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Slaperigheid	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<b>Psychische stoornissen</b>		
Slaapstoornis	0	2 (1,3%)

Er zijn dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 6 tot 12 jaar, waarbij 243 kinderen dagelijks werden blootgesteld aan 5 mg levocetirizine gedurende perioden die variëren van minder dan 1 week tot 13 weken. De volgende bijwerkingen werden gemeld met een incidentie van 1% of hoger bij levocetirizine of placebo:

Voorkeursterm	Placebo (n=240)	Levocetirizine (n=243)
Hoofdpijn	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Slaperigheid	1 (0,4%)	7 (2,9%)

#### Post-marketingervaring

Bijwerkingen uit de post-marketingervaring worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen					Overgevoeligheid, inclusief anafylaxis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Toegenomen eetlust
Psychische stoornissen					Agressie, agitatie, hallucinatie, depressie, slapeloosheid, zelfmoordgedachten, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen					Convulsie, paresthesie, duizeligheid, syncope, tremor, dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					Vertigo
Oogaandoeningen					Gezichtsstoornissen, wazig zien, oculogyratie
Hartaandoeningen					Palpataties, tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					Dyspneu
Maag-darmstelselaandoeningen					Misselijkheid, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen					Hepatitis
Nier- en urinewegaandoeningen					Dysurie, urineretentie
Huid- en onderhuidaandoeningen					Angioneurotisch oedeem, gefixeerde medicamenteuze huiduitslag, pruritus, huiduitslag, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					Myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					Oedeem
Onderzoeken					Gewichtstoename, abnormale leverfunctietests

#### Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

Na stopzetting van de behandeling met levocetirizine werd pruritus gemeld.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen

te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Symptomen van overdosering kunnen sufheid omvatten bij volwassenen. Bij kinderen kan in het begin agitatie en rusteloosheid optreden, gevolgd door sufheid.

### Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend voor levocetirizine.

Mocht een overdosering optreden, dan wordt een symptomatische of ondersteunende behandeling aanbevolen. Een maagspoeling kan worden overwogen kort na ingestie van het geneesmiddel. Levocetirizine wordt niet doeltreffend verwijderd door hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminicum voor systemisch gebruik, piperazinederivaten, ATC-code: R06A E09.

### Werkingsmechanisme

Levocetirizine, het (R) enantiomeer van cetirizine, is een krachtige en selectieve antagonist van perifere H<sub>1</sub>-receptoren.

Bindingstudies hebben uitgewezen dat levocetirizine een hoge affiniteit heeft voor humane H<sub>1</sub>-receptoren (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Levocetirizine heeft een affiniteit die 2-maal hoger is dan die van cetirizine (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Levocetirizine komt los van H<sub>1</sub>-receptoren met een halfwaardetijd van 115 ± 38 min.

Na eenmalige toediening bezet levocetirizine 90% van de receptoren na 4 uur en 57% na 24 uur.

Farmacodynamische studies bij gezonde vrijwilligers tonen aan dat levocetirizine in een dosering die de helft lager is, even actief is als cetirizine, zowel in de huid als in de neus.

### Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische activiteit van levocetirizine werd onderzocht in gerandomiseerde, gecontroleerde studies:

In een studie waarin de effecten werden vergeleken van levocetirizine 5 mg, desloratadine 5 mg en een placebo op door histamine verwekte wheal en flare reacties, resulteerde een behandeling met levocetirizine in een significant geringere vorming van wheal en flare reacties. Het effect was het sterkst de eerste 12 uur en hield 24 uur aan (p<0,001) in vergelijking met de placebo en desloratadine.

In placebogecontroleerde studies in het model van de allergeenprovocatiekamer werd een begin van werking van levocetirizine 5 mg bij het controleren van door stuifmeel veroorzaakte symptomen waargenomen 1 uur na inname van het geneesmiddel.

In *in vitro*-studies (Boydenkamers en cellaagtechnieken) werd aangetoond dat levocetirizine de door eotaxine geïnduceerde transendotheliale migratie van eosinofielen door huid- en longcellen remt. In een farmacodynamische experimentele *in vivo*-studie (huidkamertechniek) met 14 volwassen patiënten werden, vergeleken met placebo, drie belangrijke remmende effecten van levocetirizine 5 mg aangetoond tijdens de eerste 6 uur van een door pollen geïnduceerde reactie: inhibitie van de afgifte VCAM-1, modulatie van de vasculaire permeabiliteit en een verminderde migratie van eosinofielen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De doeltreffendheid en de veiligheid van levocetirizine werden aangetoond in verschillende dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij volwassen patiënten met seizoengebonden allergische rinitis, niet-seizoengebonden allergische rinitis of persistente allergische rinitis. In een aantal studies is aangetoond dat levocetirizine de symptomen van allergische rinitis, inclusief nasale obstructie, significant vermindert.

In een klinische studie van 6 maanden bij 551 volwassen patiënten (van wie er 276 werden behandeld met levocetirizine) met een persistente allergische rinitis (symptomen 4 dagen per week gedurende minstens 4 weken na elkaar) die overgevoelig waren voor huisstofmijt en graspollen, werd aangetoond dat levocetirizine 5 mg klinisch en statistisch significant krachtiger was dan de placebo bij het verlichten van de totale symptoomscore van allergische rinitis gedurende de hele duur van de studie, zonder tachyfylixie. Tijdens de hele duur van de studie verbeterde levocetirizine de levenskwaliteit van de patiënten significant.

In een placebogecontroleerde klinische studie van 166 patiënten met chronische idiopathische urticaria werden 85 patiënten gedurende zes weken behandeld met een placebo en 81 met levocetirizine 5 mg eenmaal daags. De behandeling met levocetirizine resulteerde in een significante daling van de ernst van de jeuk tijdens de eerste week en gedurende de hele behandelingsperiode in vergelijking met de placebo. Levocetirizine resulteerde ook in een sterkere verbetering van de aan de gezondheid gerelateerde levenskwaliteit gemeten met de Dermatology Life Quality Index in vergelijking met de placebo.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een model voor urticariële aandoeningen. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij urticariële ziektes, is levocetirizine naar verwachting werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria.

Ecg's toonden geen relevante effecten van levocetirizine op het QT-interval.

#### Pediatrie patiënten

De pediatrie veiligheid en doeltreffendheid van levocetirizine tabletten werden onderzocht in twee placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten van 6 tot 12 jaar met respectievelijk seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rinitis. In beide studies verbeterde levocetirizine de symptomen en de aan de gezondheid gerelateerde levenskwaliteit significant.

In verschillende therapeutische onderzoeken op korte of lange termijn werd de klinische veiligheid bij kinderen jonger dan 6 jaar vastgesteld:

- een klinisch onderzoek waarbij 29 kinderen van 2 tot 6 jaar met allergische rinitis gedurende 4 weken werden behandeld met tweemaal daags 1,25 mg levocetirizine
- een klinisch onderzoek waarbij 114 kinderen van 1 tot 5 jaar met allergische rinitis of chronische idiopathische urticaria gedurende 2 weken werden behandeld met tweemaal daags 1,25 mg levocetirizine

- een klinisch onderzoek waarbij 45 kinderen van 6 tot 11 maanden met allergische rhinitis of chronische idiopathische urticaria gedurende 2 weken werden behandeld met eenmaal daags 1,25 mg levocetirizine
- een langlopend klinisch onderzoek (18 maanden) bij 255 met levocetirizine behandelde, atopische proefpersonen van 12 tot 24 maanden bij inclusie.

Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met het profiel dat werd aangetoond in de kortetermijnonderzoeken bij kinderen van 1 tot 5 jaar.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van levocetirizine is lineair en onafhankelijk van dosis en tijd, met lage interindividuele variabiliteit. Het farmacokinetische profiel is hetzelfde bij toediening van het enkelvoudige enantiomeer als bij toediening van cetirizine. Er vindt geen chirale inversie plaats tijdens het absorptie- en eliminatieproces.

### Absorptie

Levocetirizine wordt na orale toediening snel en sterk geabsorbeerd. Bij volwassenen worden piekplasmaconcentraties bereikt 0,9 uur na toediening. De evenwichtstoestand wordt bereikt na twee dagen. De piekconcentraties zijn typisch 270 ng/ml en 308 ng/ml respectievelijk na eenmalige en herhaalde toediening van een dosis van 5 mg 1x/d. De mate van absorptie hangt niet af van de dosis en wordt niet beïnvloed door voedsel, maar de piekconcentratie is lager en wordt later bereikt.

### Distributie

Er zijn geen gegevens over de weefseldistributie bij de mens of over de passage van levocetirizine door de bloed-hersenbarrière. Bij ratten en honden worden de hoogste weefselspiegels gevonden in de lever en de nieren en de laagste in het CZS-compartiment.

Bij mensen is levocetirizine voor 90% gebonden aan plasmaproteïnen. De distributie van levocetirizine is restrictief aangezien het distributievolume 0,4 l/kg is.

### Biotransformatie

De mate van metabolisme van levocetirizine bij de mens is minder dan 14% van de dosis en daarom zullen verschillen als gevolg van genetisch polymorfisme of concomitante inname van enzymremmers allicht verwaarloosbaar zijn. Metabole wegen bevatten aromatische oxidatie, N- en O-desalkylering en conjugatie met taurine. Desalkyleringswegen worden vooral gemedieerd door CYP 3A4 terwijl aromatische oxidatie betrokken is bij meerdere en/of onbekende CYP-isovormen. Levocetirizine heeft geen effect op de activiteit van de CYP-iso-enzymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 bij concentraties die ruim hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden bereikt na een orale dosis van 5 mg.

Gezien zijn geringe metabolisme en aangezien er geen potentieel tot metabole remming is, is een interactie van levocetirizine met andere stoffen of vice versa onwaarschijnlijk.

### Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen is  $7,9 \pm 1,9$  uur. Bij kleine kinderen is de halfwaardetijd korter.

De gemiddelde ogenschijnlijke totale lichaamsklaring is 0,63 ml/min/kg. De belangrijkste route van excretie van levocetirizine en metabolieten is via de urine, goed voor gemiddeld 85,4% van de dosis.

Slechts 12,9% van de dosis wordt via de feces uitgescheiden. Levocetirizine wordt geëxcreteerd door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie.

### Speciale populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

De ogenschijnlijke lichaamsklaring van levocetirizine correleert met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen de toedieningsintervallen van levocetirizine aan te passen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie in anurie vermindert de totale lichaamsklaring met ongeveer 80% in vergelijking met normale proefpersonen. De hoeveelheid levocetirizine die verwijderd wordt gedurende een standaard 4 uur durende hemodialysebehandeling, bedroeg < 10%.

#### *Pediatische patiënten*

Gegevens uit een pediatisch, farmacokinetisch onderzoek met orale toediening van een enkele dosis van 5 mg levocetirizine bij 14 kinderen van 6 tot 11 jaar met een lichaamsgewicht tussen de 20 en 40 kg, toonden aan dat de  $C_{max}$ - en AUC-waarden ongeveer tweemaal zo hoog waren als die bij gezonde volwassen proefpersonen in een vergelijking van meerdere onderzoeken. De gemiddelde  $C_{max}$  was 450 ng/ml en werd bereikt na gemiddeld 1,2 uur. Lichaamsgewicht genormaliseerde totale klaring was 30% groter en de eliminatiehalfwaardetijd was 24% korter bij deze pediatische patiënten vergeleken met volwassenen. Er zijn nog geen specifieke farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij pediatische patiënten jonger dan 6 jaar. Er werd een retrospectieve farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd bij 323 proefpersonen (181 kinderen van 1 tot 5 jaar, 18 kinderen van 6 tot 11 jaar en 124 volwassenen van 18 tot 55 jaar) die enkele of meerdere doses levocetirizine toegediend kregen, uiteenlopend van 1,25 mg tot 30 mg. Gegevens die uit deze analyse gegenereerd werden, duiden erop dat toediening van eenmaal daags 1,25 mg bij kinderen van 6 maanden tot 5 jaar naar verwachting vergelijkbare plasmaconcentraties oplevert als die bij volwassenen die eenmaal daags 5 mg toegediend kregen.

#### *Oudere patiënten*

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over oudere proefpersonen. Na herhaalde, eenmaal daagse, orale toediening van 30 mg levocetirizine gedurende 6 dagen bij 9 oudere proefpersonen (65-74 jaar) was de totale lichaamsklaring ongeveer 33% lager in vergelijking met die bij jongere volwassenen. De beschikbaarheid van het racemaat cetirizine bleek meer afhankelijk te zijn van de nierfunctie dan van de leeftijd. Deze bevinding zou ook van toepassing zijn op levocetirizine, aangezien zowel levocetirizine als cetirizine voornamelijk via de urine uitgescheiden worden. Daarom moet de dosis levocetirizine bij oudere patiënten aangepast worden aan hun nierfunctie.

#### *Geslacht*

Farmacokinetische resultaten voor 77 patiënten (40 mannen en 37 vrouwen) werden beoordeeld op een mogelijke invloed van het geslacht. De halfwaardetijd was enigszins korter bij vrouwen ( $7,08 \pm 1,72$  uur) dan bij mannen ( $8,62 \pm 1,84$  uur). De aan het lichaamsgewicht aangepaste orale klaring bij vrouwen ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) lijkt echter vergelijkbaar te zijn met die bij mannen ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Op mannen en vrouwen met een normale nierfunctie zijn dezelfde dagelijkse doses en doseringsintervallen van toepassing.

#### *Ras*

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van het ras op levocetirizine. Aangezien levocetirizine hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden en er geen belangrijke rassenverschillen bestaan wat betreft de creatinineklaring, zullen de farmacokinetische eigenschappen van levocetirizine naar

verwachting niet verschillen tussen rassen. Er zijn geen verschillen qua ras waargenomen in de kinetiek van het racemaat cetirizine.

#### *Leverinsufficiëntie*

De farmacokinetiek van levocetirizine bij proefpersonen met leverinsufficiëntie is niet onderzocht. Bij patiënten met chronische leverziekten (hepatocellulaire, cholestatische en biliaire cirrose) die een eenmalige dosis van 10 of 20 mg van het racemaat cetirizine toegediend kregen, was de halfwaardetijd met 50% gestegen en de klaring met 40% gedaald in vergelijking met gezonde proefpersonen.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Het effect op door histamine geïnduceerde huidreacties is niet gecorreleerd met de plasmaconcentraties.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat (E572)

#### Filmomhulling:

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in Alu/PVC/PE/PVDC-blisterverpakkingen en zitten in een doos.

Blisterverpakking: 6, 7, 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 of 120 tabletten

Eenheidsdosisblisterverpakking: 30x1 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

#### **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

#### **8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE347505 (Alu/PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen)

#### **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2009

Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2017

#### **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

01/2025