


Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 1 van 13

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg levocetirizinedihydrochloride (overeenkomend met 4,2 mg levocetirizine).

Hulpstoffen met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 64,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie 'L9CZ' en '5' aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van allergische rhinitis (met inbegrip van persisterende allergische rhinitis) en urticaria bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:*


De aanbevolen dagelijkse dosis is 5 mg (1 filmomhulde tablet).

#### *Ouderen*

Bij oudere patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie "Nierfunctiestoornis" hieronder).

#### *Nierfunctiestoornis*

De doseringsintervallen moeten individueel aangepast worden overeenkomstig de nierfunctie (eGFR - geschatte glomerulaire filtratiesnelheid). Voor het aanpassen van de dosis wordt verwezen naar onderstaande tabel.

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 2 van 13

Doseringsaanpassing voor patiënten met een nierfunctiestoornis:

Groep	eGFR (ml/min)	Dosering en frequentie
Normale nierfunctie	≥90	1 tablet per dag
Licht verminderde nierfunctie	60 – < 90	1 tablet per dag
Matig verminderde nierfunctie	30 – < 60	1 tablet per 2 dagen
Ernstig verminderde nierfunctie	15 - < 30 (zonder dialyse)	1 tablet per 3 dagen
Terminale nierinsufficiëntie (End Stage Renal Disease – ESRD)	< 15 (met dialyse)	gecontra-indiceerd

Bij pediatrie patiënten die lijden aan een nierfunctiestoornis, dient de dosis op individuele basis te worden aangepast, waarbij rekening moet worden gehouden met de renale klaring van de patiënt en zijn lichaamsgewicht. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor kinderen met een nierfunctiestoornis.

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met uitsluitend een leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met zowel een lever- als een nierfunctiestoornis wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie “Nierfunctiestoornis” hierboven).

#### *Pediatrie patiënten*

Kinderen van 6 tot 12 jaar:

De aanbevolen dagelijkse dosis is 5 mg (1 filmomhulde tablet).

Voor kinderen van 2 tot 6 jaar is geen aangepaste dosering mogelijk met de filmomhulde tablet. Het wordt aanbevolen om een pediatrie vorm van levocetirizine te gebruiken.

#### Wijze van toediening


Voor oraal gebruik

De filmomhulde tablet moet oraal worden ingenomen. De tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met een hoeveelheid vloeistof en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het wordt aanbevolen de dagelijkse dosis in één keer in te nemen.

#### Duur van de behandeling:

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen die optreden minder dan vier dagen per week of minder dan vier weken per jaar) dient behandeld te 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. Voor de behandeling van chronische urticaria en chronische

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 3 van 13

allergische rhinitis is er tot 1 jaar klinische ervaring beschikbaar met het gebruik van cetirizine (racemaat).

#### **4.3    Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor levocetirizine, voor cetirizine, voor hydroxyzine, voor andere piperazinederivaten voor één van de van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met eindstadium nierfalen met een eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) 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 (bijv. ruggenmergletsel, prostaatvergroting) 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.

Antihistamines remmen de respons op allergie huidtesten en een wash-out periode (van 3 dagen) is vereist vooraleer deze uitgevoerd worden.

Pruritus kan voorkomen bij stopzetting van de behandeling met 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.

#### Pediatrische patiënten


Het gebruik van de filmomhulde tablet wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, aangezien deze vorm een juiste aanpassing van de dosis niet toelaat. Aanbevolen wordt gebruik te maken van de drank met levocetirizine.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5    Interacties 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 het racemaat (cetirizine) hebben aangetoond dat er geen klinisch relevante nadelige interacties waren (met antipyrine, azithromycine, 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

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 4 van 13

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 gereduceerd door voedsel, hoewel de absorptiesnelheid is verminderd.

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 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt er echter op dat cetirizine, het racemaat van levocetirizine, niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

##### Borstvoeding

Het werd aangetoond dat cetirizine, het racemaat van levocetirizine, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bijgevolg is het aannemelijk dat levocetirizine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van levocetirizine, kunnen waargenomen worden bij met moedermelk gevoede zuigelingen. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het voorschrijven van levocetirizine aan vrouwen die borstvoeding geven.


##### Vruchtbaarheid

Voor levocetirizine zijn er geen klinische gegevens beschikbaar.

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

Vergelijkend klinisch onderzoek heeft geen bewijs aangetoond 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.

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 5 van 13

Daarom dienen patiënten die van plan zijn te gaan rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te ondernemen of machines te bedienen, rekening te 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-out frequentie wegens bijwerkingen 1% (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 het geneesmiddel met 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  $< 1/10$ ):


<b>Voorkeursterm (WHOART)</b>	<b>Placebo (n =771)</b>	<b>Levocetirizine 5 mg (n = 935)</b>
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 soms voorkomende bijwerkingen (soms:  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zoals asthenie of abdominale pijn, waargenomen.

Sederende bijwerkingen zoals slaperigheid, vermoeidheid en asthenie werden 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.

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 6 van 13

Systeem/orgaanklasse en voorkeursterm	Placebo (n=83)	Levocetirizine (n=159)
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
Diarree	0	3(1.9%)
Braken	1(1.2%)	1(0.6%)
Verstopping	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 verschillende perioden die varieerden 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 5mg (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 orgaansysteem en frequentie. De frequenties wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$ )	Zelden	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen						Overgevoeligheid met inbegrip van anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						toegenomen eetlust
Psychische stoornissen						agressie, agitatie, hallucinatie, depressie, insomnie, zelfmoordgedachten, nachtmerrie
Zenuwstelsel-aandoeningen						convulsies, paresthesie, duizeligheid, syncope, tremor, dysgeusie
Oogaandoeningen						visuele stoornissen,

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860						 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information						
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>						Rev.nr.2412    Pag. 7 van 13
						wazig zien, oculogyratie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen						vertigo
Hartaandoeningen						hartkloppingen, tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen						dyspneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen						misselijkheid, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen						hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen						angioneurotisch oedeem, erythema fixatum, pruritus, rash, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen						myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen						dysurie, urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						oedeem
Onderzoeken						gewichtstoename, abnormale leverfunctietesten

#### Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Na het stoppen 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

In geval van overdosering kan bij volwassenen sprake zijn van sufheid. Bij kinderen kan in het begin agitatie en rusteloosheid optreden, gevolgd door sufheid.


#### Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum tegen levocetirizine bekend.

Bij een overdosis wordt een symptomatische of een ondersteunende behandeling aanbevolen.

Een maagspoeling kan overwogen worden kort na inname van het geneesmiddel.

Levocetirizine wordt niet effectief verwijderd door hemodialyse.

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 8 van 13

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antihistaminica voor systemisch gebruik - piperazinederivaten  
 ATC-code: R06AE09

#### Werkingsmechanisme

Levocetirizine, de (R) enantiomeer van cetirizine, is een sterke en selectieve antagonist van perifere H1-receptoren.

Bindingsstudies hebben uitgewezen dat levocetirizine een hoge affiniteit heeft voor humane H1-receptoren ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). Levocetirizine heeft een 2 maal hogere affiniteit dan cetirizine ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). Levocetirizine ontkoppelt van de H1-receptor met een halfwaardetijd van  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

Na een eenmalige toediening bedraagt de receptorbezetting van levocetirizine na 4 uur 90% en na 24 uur 57%.

Farmacodynamische studies bij gezonde vrijwilligers tonen aan dat, bij de halve dosis, levocetirizine een vergelijkbare activiteit als cetirizine heeft, zowel in de huid als in de neus.

#### Farmacodynamische effecten


De farmacodynamische werking van levocetirizine is onderzocht in gerandomiseerde en gecontroleerde studies:

In een studie waarin de effecten werden vergeleken van levocetirizine 5 mg, desloratadine 5 mg en placebo op de door histamine geïnduceerde wheal en flare, resulteerde de behandeling met levocetirizine in een significante afname van de wheal en flare vorming. Vergeleken met placebo en desloratadine was deze afname het hoogst in de eerste 12 uur en duurde 24 uur ( $p < 0,001$ ).

De aanvang van de werking van levocetirizine 5 mg bij het beheersen van door pollen-geïnduceerde symptomen is waargenomen vanaf 1 uur na inname van het geneesmiddel tijdens placebogecontroleerde proeven in het model van een allergeen blootstellingskamer.

In in-vitro studies (kamers van Boyden en cellagentechnieken) is aangetoond dat levocetirizine de door eotaxin geïnduceerde transendotheliale migratie van eosinofielen, zowel door huidcellen als longcellen, remt. In een farmacodynamische experimentele in-vivo studie (huidkamertechniek) met 14 volwassen patiënten werden, vergeleken met placebo, drie remmende hoofdeffecten 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.



Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 9 van 13

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van levocetirizine zijn aangetoond in verschillende dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studies, die werden uitgevoerd bij volwassen patiënten die leden aan seizoengebonden allergische rhinitis, niet-seizoengebonden allergische rhinitis of persisterende allergische rhinitis. In een aantal studies is aangetoond dat levocetirizine de symptomen van allergische rhinitis, inclusief nasale obstructie, significant vermindert.

Een 6 maanden durend klinisch onderzoek met 551 patiënten (waaronder 276 met levocetirizine behandelde patiënten), die leden aan persisterende allergische rhinitis (symptomen 4 dagen per week aanwezig gedurende minstens 4 opeenvolgende weken) en gesensibiliseerd voor huisstofmijt en gras-pollen, toonde aan dat tijdens de gehele duur van de studie 5 mg levocetirizine klinisch en statistisch significant potenter was dan placebo in het verlichten van de allergische rhinitis symptomen, zonder enige tachyfylaxie. Tijdens de gehele duur van de studie verbeterde levocetirizine significant de levenskwaliteit van de patiënten.

In een placebogecontroleerde studie met 166 patiënten die leden aan chronische idiopathische urticaria, werden gedurende zes weken 85 patiënten behandeld met een placebo en 81 patiënten met 5 mg levocetirizine eenmaal daags. Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met levocetirizine gedurende de eerste week en gedurende de totale behandelingsperiode in een significante vermindering van de ernst van de pruritus. Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met levocetirizine ook in een grotere verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals werd vastgesteld met de Dermatology Life Quality Index.

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 lieten geen relevante effecten van levocetirizine op het QT-interval zien.

#### Pediatrische patiënten

In twee placebogecontroleerde klinische studies met patiënten van 6 tot 12 jaar met respectievelijk seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis werden de veiligheid en de werkzaamheid van tabletten met levocetirizine bij kinderen onderzocht. In beide studies verminderde levocetirizine significant de symptomen en verbeterde de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.

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 rhinitis 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 rhinitis of chronische idiopathische urticaria gedurende 2 weken werden behandeld met tweemaal daags 1,25 mg levocetirizine

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 10 van 13

- 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 met een leeftijd van 12 tot 24 maanden bij inclusie.

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van levocetirizine is lineair en dosis- en tijdsonafhankelijk met lage interindividuele variabiliteit. Het farmacokinetische profiel van het enkelvoudige enantiomeer is hetzelfde als dat van cetirizine. Er vindt geen chirale inversie plaats gedurende het absorptie- en eliminatieproces.

### Absorptie:

Levocetirizine wordt snel en compleet geabsorbeerd na orale toediening. Bij volwassenen worden piekplasmaconcentraties 0,9 uur na toediening bereikt. Steady state wordt bereikt na twee dagen. Na toediening van een eenmalige en een herhaalde dosis van 5 mg éénmaal daags bedraagt de piekplasmaconcentratie respectievelijk 270 en 308 ng/ml. De mate van absorptie is dosisonafhankelijk en wordt niet veranderd door voedsel, maar de piekplasmaconcentratie is verminderd en vertraagd.

### Distributie:

Er zijn geen gegevens van levocetirizine bij gebruik door de mens beschikbaar over de weefsel distributie of de passage van de bloed-hersenbarrière. Bij ratten en honden worden de hoogste weefselconcentraties gevonden in de lever en de nieren en de laagste concentraties in het centrale zenuwstelsel compartiment.

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


### Biotransformatie:

Bij de mens wordt minder dan 14% van de dosis levocetirizine gemetaboliseerd en daarom wordt verwacht dat verschillen als gevolg van genetisch polymorfisme of gelijktijdige inname van enzymremmers verwaarloosbaar zijn. Stofwisselingsroutes omvatten aromatische oxidatie, N- en O-dealkylering en taurine conjugatie. De dealkylering wordt hoofdzakelijk gemedieerd via CYP3A4, terwijl meerdere en/of ongeïdentificeerde CYP isovormen betrokken zijn bij de aromatische oxidatie. Levocetirizine heeft geen effect op de activiteiten van de CYP iso-enzymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 bij concentraties ver boven de piekconcentraties die bereikt worden na een orale dosis van 5 mg.

Ten gevolge van de geringe stofwisseling en de afwezigheid van metabool remmend potentieel is een interactie van levocetirizine met andere substanties, of vice versa, onwaarschijnlijk.

### Eliminatie:

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

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 11 van 13

De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring bij volwassenen bedraagt 0,63 ml/min/kg. De voornaamste excretieroute van levocetirizine en de metabolieten is via de urine en bedraagt gemiddeld 85,4% van de dosis. De excretie via de feces bedraagt slechts 12,9% van de dosis. De uitscheiding van levocetirizine vindt zowel via glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie plaats.

### Speciale populaties

#### *Verminderde nierfunctie:*

De schijnbare lichaamsklaring van levocetirizine is gerelateerd aan de creatinineklaring. Het is daarom aan te raden de doseringsintervallen van levocetirizine aan te passen (zie rubriek 4.2), bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met anurische terminale nierinsufficiëntie is de totale lichaamsklaring met ongeveer 80% afgenomen in vergelijking met normale personen. De hoeveelheid levocetirizine die verwijderd wordt gedurende een standaard 4 uur durende hemodialysebehandeling bedroeg < 10%.

#### *Pediatrische patiënten*


Gegevens uit een pediatrisch, farmacokinetisch onderzoek met orale toediening van een eenmalige dosis van 5 mg levocetirizine bij 14 kinderen van 6 tot 11 jaar met een lichaamsgewicht tussen 20 en 40 kg, toonden aan dat de C<sub>max</sub>- en AUC-waarden ongeveer tweemaal zo hoog waren als die bij gezonde volwassen proefpersonen in een vergelijking van meerdere onderzoeken. De gemiddelde C<sub>max</sub> was 450 ng/ml en werd bereikt na gemiddeld 1,2 uur, de voor gewicht genormaliseerde, totale lichaamsklaring was 30% groter en de eliminatiehalfwaardetijd was 24% korter bij deze pediatrische patiënten vergeleken met volwassenen. Er zijn nog geen specifieke farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische 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.

#### *Ouderen*

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 dient de dosis levocetirizine bij oudere patiënten aangepast te worden aan hun nierfunctie.

#### *Geslacht*

Farmacokinetische resultaten voor 77 patiënten (40 mannen, 37 vrouwen) werden beoordeeld op een mogelijke invloed van het geslacht. De halfwaardetijd was enigszins

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten    RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2412    Pag. 12 van 13

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.

#### *Etnische afkomst*

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van de etnische afkomst 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.

#### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van levocetirizine bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis is niet onderzocht. Bij patiënten met chronische leverziekten (hepatocellulaire, cholestatiche en biliare 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, afkomstig uit conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, toxiciteit bij de voortplanting, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:


Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat (E572)

#### Filmomhulling:

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

Levocetirizine 2HCl Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 102860	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2412 Pag. 13 van 13

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

PVC/PVDC aluminium blisterverpakkingen of OPA/Al/PVC aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakkingen van 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 of 120 tabletten.

Eenheids-blisterverpakkingen van 30x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

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

RVG 102860

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 2010

Datum van verlenging van de vergunning: 6 juli 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.3, 4.4, 4.7, 5.2: 15 januari 2025