

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levocetirizine Teva 5 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 63,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tabletten, bedrukt met 'LC5' aan één zijde. De andere kant van de tablet is effen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Levocetirizine Teva is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van allergische rinitis (met inbegrip van persisterende allergische rhinitis) en van urticaria bij volwassenen en bij kinderen van 6 jaar en ouder.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder

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

Oudere patiënten

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

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.

Dosisaanpassing voor volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis:

Groep	eGFR (ml/min)	Dosering en frequentie
Normale nierfunctie	≥ 90	1 tablet eenmaal per dag

Licht verminderde nierfunctie	60 – < 90	1 tablet eenmaal per dag
Matig verminderde nierfunctie	30 - < 60	1 tablet eenmaal om de 2 dagen
Ernstig verminderde nierfunctie	15 - < 30 (zonder dialyse)	1 tablet eenmaal om de 3 dagen
Terminale nierinsufficiëntie (End Stage Renal Disease - ESRD)	< 15 (met dialyse)	Gecontra-indiceerd

Bij pediatrische patiënten met nierfunctiestoornis moet de dosis worden aangepast op basis van de nierklaring en het lichaamsgewicht van de patiënt. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor kinderen met een nierfunctiestoornis.

#### Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten die alleen leverfunctiestoornis hebben. Bij patiënten met zowel een leverfunctiestoornis als een nierfunctiestoornis wordt aanpassing van de dosis aanbevolen (zie "Nierfunctiestoornis" hierboven).

#### *Pediatrische 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 pediatrische vorm van levocetirizine te gebruiken.

#### **Wijze van toediening**

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 een 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 voor behandelingsperioden van ten minste 6 maanden. Voor chronische urticaria en chronische allergische rhinitis is momenteel tot 1 jaar klinische ervaring beschikbaar met cetirizine (racemaat).

#### **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 eindstadium nierfalen met een eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) onder 15 ml/min (die dialyse nodig hebben).

#### **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 van urineretentie (bv ruggenmergletsel, prostaathyperplasie) aangezien levocetirizine het risico op urineretentie kan verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij epilepsiepatiënten en patiënten met een risico op convulsies, aangezien levocetirizine de epileptische aanvallen kan verergeren.

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. Het wordt aanbevolen gebruik te maken van een pediatrische vorm van levocetirizine.

#### Hulpstof(fen)

##### *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek gedaan naar interacties met levocetirizine (met inbegrip van studies met CYP3A4 inductoren); studies met de 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 met theofylline (éénmaal 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 (600 mg tweemaal per dag) en cetirizine (10 mg per dag) werd de mate van blootstelling aan cetirizine met ongeveer 40 % verhoogd terwijl de beschikbaarheid van ritonavir lichtjes veranderde (-11 %) na gelijktijdige toediening van cetirizine.

Levocetirizine wordt niet minder geabsorbeerd met voedsel, maar wel trager.

Bij daarvoor gevoelige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van cetirizine of levocetirizine met alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel leiden tot een verminderde alertheid en een verminderd 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. 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.

Niettemin kan bij sommige patiënten die met levocetirizine worden behandeld sprake zijn van slaperigheid, vermoeidheid en zwakte. Daarom dienen patiënten die van plan zijn te gaan rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te gaan ondernemen of machines te gaan bedienen rekening te houden met hun reactie op dit geneesmiddel.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Klinische studies

##### *Volwassenen en jongeren vanaf 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 en 11,3 % in de placebo groep ten minste 1 bijwerking. Van deze bijwerkingen was 91,6 % licht tot matig van aard.

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

Klinisch therapeutisch onderzoek met levocetirizine omvatte 935 patiënten die blootgesteld werden aan de aanbevolen dosis van 5 mg per dag. Tijdens deze studies werden onder levocetirizine 5 mg of placebo de volgende incidentie van bijwerkingen met een frequentie van 1 % of meer (vaak:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) gemeld:

<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 %)

Andere, niet vaak voorkomende bijwerkingen (soms:  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zoals asthenie of buikpijn, werden waargenomen.

Na cumulatie is gebleken dat sederende bijwerkingen zoals slaperigheid, vermoeidheid en asthenie meer voorkwamen (8,1 %) met 5 mg levocetirizine dan met een placebo (3,1 %).

#### Pediatrische patiënten

In twee placebogecontroleerde onderzoeken bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 11 maanden en in de leeftijd 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 meer bij levocetirizine of placebo.

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>		
Slaapstoornissen	0	2 (1,3%)

Er zijn dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar, waarin 243 kinderen werden blootgesteld aan 5 mg levocetirizine dagelijks gedurende variabele perioden van minder dan 1 week tot 13 weken. De volgende bijwerkingen werden gemeld met een incidentie van 1 % of meer bij levocetirizine of placebo.

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

#### Post-marketing ervaring

Bijwerkingen van post-marketing ervaring zijn per Systeem/Orgaanklasse en per frequentie. De frequentie is als volgt geklasseerd: zeer frequent ( $\geq 1/10$ ); frequent ( $\geq 1/100$  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	Bijwerking
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	overgevoeligheid, waaronder anafylactische shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Niet bekend	toegenomen eetlust
<b>Psychische stoornissen</b>	
Niet bekend	agressie, agitatie, hallucinatie, depressie, insomnia, zelfmoordgedachten, nachtmerries
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	convulsies, paresthesie, duizeligheid, syncope, tremor, dysgeusie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Niet bekend	vertigo
<b>Oogaandoeningen</b>	
Niet bekend	visuele stoornissen, wazig zien, oculogyratie
<b>Hartaandoeningen</b>	

Niet bekend	hartkloppingen, tachycardie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Niet bekend	dyspneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	misselijkheid, braken, diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	hepatitis
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Niet bekend	dysurie, urineretentie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Niet bekend	angioneurotisch oedeem, geneesmiddeleneruptie, pruritus, rash, urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Niet bekend	myalgie, artralgie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Niet bekend	oedeem
<b>Onderzoeken</b>	
Niet bekend	gewichtstoename, abnormale leverfunctietesten

Omschrijving van bijzondere 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

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 bekend voor levocetirizine.

Bij een overdosis wordt een symptomatische of een ondersteunende behandeling aanbevolen. Een maagspoeling kan worden overwogen kort na inname van het geneesmiddel. Levocetirizine wordt niet goed verwijderd door hemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Uit bindingsonderzoeken is gebleken dat levocetirizine een grote affiniteit heeft voor de H1-receptoren bij de mens ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). De affiniteit van levocetirizine is twee keer zo groot als die van cetirizine ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). Levocetirizine ontkoppelt van de H1-receptor met een halfwaardetijd van  $115 \pm 38$  min.

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

Uit farmacodynamische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers is gebleken dat levocetirizine bij een halve dosis een vergelijkbare werking heeft als cetirizine, zowel in de huid als in de neus.

#### Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische activiteit van levocetirizine is bestudeerd in gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken:

In een vergelijkend onderzoek naar de effecten van levocetirizine 5 mg, desloratadine 5 mg en placebo op de door histamine veroorzaakte wheal en flare-reacties, leidde de behandeling met levocetirizine tot een significant lagere vorming van wheal en flare. De werking was het hoogst in de eerste 12 uur en hield 24 uur aan, ( $p < 0,001$ ) vergeleken met placebo en desloratadine.

In placebogecontroleerde onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van de allergene provocatiekamer, werd de start van de werking van 5 mg levocetirizine 1 uur na inname van het geneesmiddel waargenomen voor wat betreft het onderdrukken van de symptomen opgewekt door pollen.

In *in vitro* studies (kamers van Boyden en cellagentechnieken) is aangetoond dat levocetirizine de door eotaxine 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 inhibitoire 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.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In een klinisch onderzoek van zes maanden met 551 patiënten met niet-seizoensgebonden allergische rinitis (waaronder 276 patiënten die levocetirizine kregen) (symptomen 4 dagen per week aanwezig gedurende minstens 4 opeenvolgende weken) en gesensibiliseerd voor huisstofmijt en graspollen, bleek tijdens de gehele duur van het onderzoek dat 5 mg levocetirizine klinisch en statistisch significant werkzamer was dan placebo in het verlichten van de symptomen van allergische rhinitis, zonder enige tachyfyxie. Tijdens de gehele duur van de studie verbeterde levocetirizine de levenskwaliteit van de patiënten significant.

In een placebogecontroleerde klinische studie met 166 patiënten met chronische idiopathische urticaria werden gedurende zes weken 85 patiënten behandeld met een placebo en 81 patiënten met eenmaal daags 5 mg levocetirizine. Vergeleken met de placebo resulteerde de behandeling met levocetirizine gedurende de eerste week en gedurende de totale behandelingsperiode in een significante

vermindering van de ernst van pruritus. Vergeleken met de placebo resulteerde de behandeling met levocetirizine ook in een grotere verbetering van de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, 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, wordt verwacht dat levocetirizine doeltreffend is 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 seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden 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 korte- en langetermijnonderzoeken bij kinderen onder de 6 jaar is klinische veiligheid vastgesteld:

een klinisch onderzoek waarin 29 kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar met allergische rhinitis werden behandeld met levocetirizine 1,25 mg tweemaal daags gedurende 4 weken

een klinisch onderzoek waarin 114 kinderen in de leeftijd van 1 tot 5 jaar met allergische rhinitis of chronische idiopathische urticaria werden behandeld met levocetirizine 1,25 mg tweemaal daags gedurende 2 weken

een klinisch onderzoek waarin 45 kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 maanden met allergische rhinitis of chronische idiopathische urticaria werden behandeld met levocetirizine 1,25 mg eenmaal daags gedurende 2 weken

een klinisch langetermijnonderzoek (18 maanden) bij 255 met levocetirizine behandelde, atopische proefpersonen in de leeftijd van 12 tot 24 maanden ten tijde van inclusie.

Het veiligheidsprofiel was gelijkaardig aan het veiligheidsprofiel dat werd aangetoond bij de kortetermijnonderzoeken bij kinderen van 1 tot 5 jaar oud.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Absorptie

Levocetirizine wordt snel en uitgebreid geabsorbeerd na orale toediening. Bij volwassenen wordt de piekplasmaconcentratie ongeveer 0,9 uur na toediening bereikt. De evenwichtstoestand wordt na twee dagen bereikt. Na toediening van een eenmalige en een herhaalde dosis van 5 mg eenmaal per dag bedraagt de piekconcentratie respectievelijk 270 ng/ml en 308 ng/ml. De mate van absorptie is dosisonafhankelijk en wordt niet veranderd door voedsel, maar de piekconcentratie is lager en vertraagd.

### Distributie

Voor de mens zijn geen gegevens van levocetirizine beschikbaar over de distributie in het weefsel, noch over 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 centraalzenuwstelselcompartiment.

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

### Biotransformatie

In mensen wordt minder dan 14% van de dosis levocetirizine gemetaboliseerd en daarom wordt verwacht dat de verschillen als gevolg van genetisch polymorfisme of gelijktijdige inname van enzymremmers verwaarloosbaar zijn. De metabole wegen 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 had geen effect op de activiteiten van de CYP-isozymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 bij concentraties ver boven de piekconcentraties die worden bereikt na een orale dosis van 5 mg. Ten gevolge van de geringe metabolisatie en de afwezigheid van metabool inhibitor potentieel is een interactie van levocetirizine met andere stoffen, of vice versa, onwaarschijnlijk.

### Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedraagt  $7,9 \pm 1,9$  uur. De halfwaardetijd is korter bij kleine kinderen. De gemiddelde schijnbare totale klaring bij volwassenen is 0,63 ml/min/kg. Levocetirizine en de metabolieten worden hoofdzakelijk (gemiddeld 85,4% van de dosis) via de urine uitgescheiden. Slechts ongeveer 12,9% van de dosis wordt uitgescheiden via de feces. Levocetirizine wordt zowel door glomerulaire filtratie als actief door de tubuli uitgescheiden.

### Bijzondere populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

De schijnbare lichaamsklaring van levocetirizine is gecorreleerd met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen het interval tussen de toediening van levocetirizine aan te passen bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met anurie of terminaal nierfalen is de totale klaring ongeveer 80% lager dan bij normale patiënten. De hoeveelheid verwijderde levocetirizine gedurende een standaard 4 uren hemodialyse behandeling bedroeg < 10%.

#### *Pediatrische patiënten*

Gegevens uit een pediatrisch, farmacokinetisch onderzoek met orale toediening van een enkele dosis levocetirizine 5 mg bij 14 kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar met een lichaamsgewicht tussen de 20 en 40 kg toonden aan dat de C<sub>max</sub> en AUC ongeveer tweemaal zo groot was vergeleken met die bij gezonde volwassen proefpersonen in andere onderzoeken. De gemiddelde C<sub>max</sub> was 450 ng/ml en werd bereikt na gemiddeld 1,2 uur. De totale klaring uit het lichaam (per kilo lichaamsgewicht) was 30 % groter en de halfwaardetijd voor uitscheiding was 24 % korter bij deze pediatrische patiënten vergeleken met volwassenen. Specifieke farmacokinetische onderzoeken zijn nog niet uitgevoerd bij pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar. Er is een retrospectief farmacokinetisch populatieonderzoek uitgevoerd bij 323 proefpersonen (181 kinderen in de leeftijd van 1 tot 5 jaar, 18 kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar en 124 volwassenen in de leeftijd van 18 tot 55 jaar) die een enkele of meerdere doses levocetirizine van 1,25 mg tot 30 mg kregen toegediend. De uit deze analyse gegenereerde gegevens duiden erop dat de toediening van 1,25 mg eenmaal daags bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar naar verwachting resulteert in dezelfde plasmaspiegels als die bij volwassenen die 5 mg eenmaal daags kregen toegediend.

### *Oudere patiënten*

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor oudere proefpersonen. Na eenmaal daagse, herhaalde, orale toediening van 30 mg levocetirizine gedurende 6 dagen bij 9 oudere proefpersonen (in de leeftijd 65-74 jaar) was de totale klaring uit het lichaam ongeveer 33 % lager dan bij jongere volwassenen. De dispositie van het racemaat cetirizine is meer afhankelijk gebleken van de nierfunctie dan van leeftijd. Deze bevinding zou ook moeten gelden voor levocetirizine, aangezien zowel levocetirizine als cetirizine voornamelijk via de urine uitgescheiden worden. Daarom dient de levocetirizinedosis bij oudere patiënten te worden aangepast aan de nierfunctie.

### *Geslacht*

Farmacokinetische gegevens voor 77 patiënten (40 mannen en 37 vrouwen) werden beoordeeld op mogelijke invloed van geslacht. De halfwaardetijd was iets korter bij vrouwen ( $7,08 \pm 1,72$  uur) dan bij mannen ( $8,62 \pm 1,84$  uur). De orale klaring per kilo lichaamsgewicht bij vrouwen ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) lijkt vergelijkbaar te zijn met die bij mannen ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Voor mannen en vrouwen met een normale nierfunctie gelden dezelfde dagelijkse doses en toedieningsintervallen.

### *Etnische achtergrond*

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van etnische achtergrond op levocetirizine. Aangezien levocetirizine hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden en er geen wezenlijke rassenverschillen zijn wat betreft creatinineklaring, zullen de farmacokinetische eigenschappen van levocetirizine naar verwachting niet verschillen tussen rassen. Er zijn geen rassenverschillen waargenomen wat betreft de kinetiek van het racemaat cetirizine.

### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetische eigenschappen van levocetirizine bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht. Bij patiënten met chronische leveraandoeningen (hepatocellulaire, cholestatische en biliaire cirrose) die een enkele dosis van 10 of 20 mg van het racemaat cetirizine kregen toegediend, was de halfwaardetijd 50 % langer en de klaring 40 % minder vergeleken met gezonde proefpersonen.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werking op door histaminegeïnduceerde 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 en de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat

Watervrij colloïdaal silicium

Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

oPA/Alu/PVC: Alu-blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

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

Blisterverpakkingen met unitdoses: 30x1 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Duitsland

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

BE348345

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/10/2009

Datum van laatste verlenging: 23/03/2018

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

Datum van herziening van de tekst: 01/2026.