SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levocetirizine EG 5 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) 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 tabletten met de opdruk “L9CZ” aan één zijde en de opdruk “5” aan de andere zijde.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levocetirizine EG is 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). .

Verminderde nierfunctie
De doseringsintervallen moeten individueel aangepast worden overeenkomstig de nierfunctie. Om de dosis aan te passen, wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel

gebruik te maken, is het noodzakelijk om de creatinineklaring (CLcr) van de patiënt in ml/min te berekenen. De CLcr (ml/min) kan berekend worden uitgaande van de bepaling van serumcreatinine (mg/dl) door middel van de volgende formule:

CL_{cr} = [140 - leeftijd(jaar)] x gewicht(kg) (x 0,85 voor vrouwen)
72 x serumcreatinine (mg/dl)

Doseringsaanpassingen voor patiënten met een nierfunctiestoornis:

Groep	Creatinineklaring (ml/min)	Dosering en frequentie
Normale nierfunctie	≥ 90	1tablet per dag
Lichte nierinsufficiëntie	60 – 90	1tablet per dag
Matige nierinsufficiëntie	30 – 60	1tablet om de twee dagen
Ernstige nierinsufficiëntie	15 < 30	1tablet om de drie dagen
Terminale nierinsufficiëntie – patiënten die dialyse ondergaan	< 15	Gecontra-indiceerd

Bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis dient de dosis individueel te worden aangepast overeenkomstig de nierklaring en het lichaamsgewicht van de patiënt. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor kinderen met een nierfunctiestoornis.

Verminderde leverfunctie
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).

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 moet in zijn geheel worden ingeslikt met vloeistof en mag met of zonder voedsel worden ingenomen. Het wordt aangeraden 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 allergische rhinitis is er momenteel tot 1 jaar klinische ervaring beschikbaar met het gebruik van cetirizine (racemaat).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor cetirizine, voor hydroxyzine of voor andere piperazinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Ernstige nierinsufficiëntie bij minder dan 10 ml/min creatinineklaring.

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, 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.

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

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.

<u>Pediatrische patiënten</u>
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.

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 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 absorptiesnelheid afneemt.

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.
Dieronderzoek duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, 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
Het werd aangetoond dat cetirizine, het racemaat van levocetirizine, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bijgevolg is het waarschijnlijk dat levocetirizine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van levocetirizine, kunnen waargenomen worden bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. 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 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 dienen patiënten die van plan zijn te 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 dropout frequentie 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: ≥ 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 abdominale pijn soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100) 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.

Systeem/orgaanklasse en voorkeursterm	**Placebo (n=83)**	**Levocetirizine (n=159)**
Maagdarmstelselaandoeningen		
Diarree	0	3 (1,9%)
Braken	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Verstopping	0	2 (1,3%)
Zenuwstelselaandoeningen		
Slaperigheid	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Psychische stoornissen		
Slaapstoornissen	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 5 mg (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 frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot <1/10); soms (≥ 1/1.000 tot <1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: overgevoeligheid met inbegrip van anafylaxie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:
Niet bekend: toegenomen eetlust

Psychische stoornissen:
Niet bekend: agressie, agitatie, hallucinatie, depressie, insomnia, zelfmoordgedachten, nachtmerrie

Zenuwstelselaandoeningen:
Niet bekend: convulsies, paresthesie, duizeligheid, syncope, tremor, dysgeusie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:
Niet bekend: vertigo

Oogaandoeningen:
Niet bekend: visuele stoornissen, wazig zien, oculogyratie

Hartaandoeningen:
Niet bekend: hartkloppingen, tachycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:
Niet bekend: dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen:
Niet bekend: misselijkheid, braken, diarree

Lever- en galaandoeningen:
Niet bekend: hepatitis

Nier- en urinewegaandoeningen:
Niet bekend: dysurie, urineretentie

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Niet bekend: angioneurotisch oedeem, erythema fixatum, pruritus, rash, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:
Niet bekend: myalgie, artralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
Niet bekend: oedeem

Onderzoeken:
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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen
De symptomen van overdosering kunnen slaperigheid bij volwassenen omvatten. Bij kinderen kunnen aanvankelijk agitatie en rusteloosheid optreden, gevolgd door slaperigheid.

Behandeling in geval van overdosering
Er bestaat geen specifiek antidotum voor levocetirizine.
In geval van overdosering wordt een symptomatische of ondersteunende behandeling aanbevolen.
Een maagspoeling kan overwogen worden kort na inname van het geneesmiddel.
Levocetirizine wordt niet effectief verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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 (Ki = 3,2 nmol/l). Levocetirizine heeft een tweemaal hogere affiniteit dan cetirizine (Ki = 6,3 nmol/l). Levocetirizine ontkoppelt van H1-receptoren met een halfwaardetijd van 115 ± 38 min. Na eenmalige toediening bedraagt de receptorbezetting van levocetirizine 90% na 4 uur en 57% na 24 uur.

Farmacodynamische studies met gezonde vrijwilligers tonen aan dat bij de halve dosis de activiteit van levocetirizine, zowel in de huid als in de neus, vergelijkbaar is met deze van cetirizine.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische werking van levocetirizine is bestudeerd in gerandomiseerde, gecontroleerde studies:

In een studie die de effecten van levocetirizine 5 mg, desloratadine 5 mg en placebo op de door histamine geïnduceerde ‘‘wheal and flare’’ reactie vergeleek, resulteerde behandeling met levocetirizine in een significante afname van de ‘‘wheal and flare’’ reactie ten opzichte van placebo en desloratadine ($p<0,001$). Deze afname was het hoogst in de eerste 12 uur en hield 24 uur aan.

In placebogecontroleerde studies waarbij gebruik werd gemaakt van de allergeen provocatiekamer, werd 1 uur na inname van het geneesmiddel de intredende werking van levocetirizine 5 mg waargenomen wat het onderdrukken van de door pollen geïnduceerde symptomen betreft.

In vitro studies (kamers van Boyden en cellagentechnieken) hebben aangetoond dat levocetirizine de door eotaxin geïnduceerde transendotheliale migratie van eosinofielen zowel door de huid- als de longcellen remt.
In een farmacodynamische experimentele in-vivostudie (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 werkzaamheid en de veiligheid van levocetirizine werden aangetoond in verscheidene dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies die werden uitgevoerd bij volwassen patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis, niet seizoensgebonden 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 durende klinische studie met 551 volwassen patiënten (waaronder 276 met levocetirizine behandelde patiënten) met persisterende allergische rhinitis (symptomen 4 dagen per week aanwezig gedurende minstens 4 opeenvolgende weken) en gesensibiliseerd voor huisstofmijt en graspollen, toonde aan dat levocetirizine 5 mg tijdens de volledige duur van de studie klinisch en statistisch significant krachtiger was dan placebo om de totale symptoomscore van allergische rhinitis te verminderen, zonder enige tachyfylaxie. Tijdens de volledige duur van de studie verbeterde levocetirizine significant de levenskwaliteit van de patiënten.

In een placebogecontroleerde klinische studie met 166 patiënten met chronische idiopathische urticaria werden 85 patiënten behandeld met placebo en 81 patiënten met levocetirizine 5 mg

eenmaal daags gedurende zes weken. Behandeling met levocetirizine resulteerde gedurende de eerste week en tijdens de totale behandelingsperiode in een significante vermindering van de ernst van de pruritus ten opzichte van placebo. Ten opzichte van placebo resulteerde levocetirizine ook in een sterkere 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, 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.

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 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
- 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 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 tijdens het absorptie- en eliminatieproces.

Absorptie
Levocetirizine wordt snel en uitgebreid geabsorbeerd na orale toediening. Bij volwassenen worden piekplasmaconcentraties 0,9 uur na toediening bereikt. De steady state wordt na twee dagen bereikt. Na eenmalige en herhaalde toediening van een dosis van 5 mg eenmaal daags bedraagt de piekconcentratie respectievelijk 270 ng/ml en 308 ng/ml. De mate van absorptie is

dosisonafhankelijk en wordt niet gewijzigd door voedsel, maar de piekconcentratie is verminderd en vertraagd.

Distributie
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de weefseldistributie bij de mens of over de passage van levocetirizine door de bloed-hersenbarrière. Bij ratten en honden worden de hoogste weefselconcentraties in de lever en de nieren gevonden en de laagste in het centraal zenuwstelsel compartiment.
Bij mensen wordt Levocetirizine voor 90% aan plasma-eiwitten gebonden. De distributie van levocetirizine is beperkt omdat 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. De metabole wegen omvatten aromatische oxidatie, N- en O-dealkylering en conjugatie met taurine. De dealkylering wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP 3A4, terwijl meerdere en/of ongeïdentificeerde CYP isovormen betrokken zijn bij de aromatische oxidatie. Levocetirizine had 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.
Wegens het beperkte metabolisme en de afwezigheid van metabolisme-remmende eigenschappen is interactie van levocetirizine met andere stoffen of vice versa onwaarschijnlijk.

Eliminatie
De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedraagt 7,9 ± 1,9 uur. Bij kleine kinderen is de halfwaardetijd korter. De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring bij volwassenen bedraagt 0,63 ml/min/kg. De voornaamste excretieweg van levocetirizine en de metabolieten is via de urine en bedraagt gemiddeld 85,4% van de dosis. De excretie via de faeces bedraagt slechts 12,9% van de dosis. De excretie van levocetirizine vindt zowel via glomerulaire filtratie als via actieve tubulaire secretie plaats.

Speciale populaties
Verminderde nierfunctie
De schijnbare lichaamsklaring van levocetirizine is gecorreleerd met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen om bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie de doseringsintervallen van levocetirizine aan te passen op basis van de creatinineklaring. 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 de 20 en 40 kg, toonden aan dat de Cmax- en AUC-waarden ongeveer tweemaal zo hoog waren als die bij gezonde volwassen proefpersonen in een vergelijking van meerdere onderzoeken. De gemiddelde Cmax 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 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, duidden 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 en 37 vrouwen) werden beoordeeld op een mogelijke invloed van het geslacht. De halfwaardetijd was enigszins korter bij vrouwen (7,08 ± 1,72 uur) dan bij mannen (8,62 ± 1,84 uur). De aan het lichaamsgewicht aangepaste orale klaring bij vrouwen (0,67 ± 0,16 ml/min/kg) lijkt echter vergelijkbaar te zijn met die bij mannen (0,59 ± 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 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 etnische afkomst 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, 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 en ontwikkelingstoxiciteit.

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.

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

PVC/PVDC:Al blisterverpakkingen of OPA/Al/PVC:Al blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakkingen met 10, 14, 20, 28, 40, 50, 60, 80, of 100 tabletten.
Eenheidsdosisblisterverpakkingen die 30 x 1 tabletten bevatten

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22

1020 Brussel
België

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE347225 (OPA/Al/PVC:Al)
BE347234 (PVC/PVDC/Al)

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/09/2009
Datum van laatste hernieuwing: 07/09/2012

10 DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2026
Datum van herziening van de tekst: 12/2015