

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levocetirizine diHCl Viatris 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 60,8 mg lactose.

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

Symptomatische behandeling van allergische rinitis (met in begrip van persisterende allergische rinitis) en urticaria bij volwassenen en kinderen van 6 jaar of ouder.

Een formulering van levocetirizine speciaal voor kinderen wordt aanbevolen voor kinderen van 2 - 5 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).

Pediatische patiënten van 6 tot 12 jaar:

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

Pediatische patiënten jonger dan 6 jaar:

Voor kinderen van 2 tot 5 jaar is geen aangepaste dosering mogelijk met de filmomhulde tablet formulering. Het wordt aanbevolen om een formulering van levocetirizine speciaal voor kinderen te gebruiken in de leeftijdsgroep van 2-5 jaar.

Er zijn alleen schaarse gegevens beschikbaar om de toediening van levocetirizine te ondersteunen bij patiënten jonger dan 6 jaar en dus wordt de toediening van levocetirizine in alle formuleringen aan kinderen jonger dan 2 jaar niet aanbevolen.

Ouderen:

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

Nierinsufficiëntie

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

Doseringsaanpassing voor volwassen patiënten met nierinsufficiëntie:

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 iedere twee dagen
Ernstig verminderde nierfunctie	15 – < 30 (zonder dialyse)	1 tablet iedere drie dagen
Terminale nierinsufficiëntie (End Stage Renal Disease – ESRD)	< 15 (met dialyse)	gecontra-indiceerd

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

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met uitsluitend leverinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met zowel leverinsufficiëntie als nierinsufficiëntie, wordt aanpassing van de dosis aanbevolen (zie: Nierinsufficiëntie)

Duur van het gebruik:

Intermitterende allergische rinitis (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; wanneer de symptomen zijn verdwenen kan de behandeling worden gestaakt en wanneer de symptomen terugkeren kan de behandeling weer worden gestart. In geval van persisterende allergische rinitis (symptomen die optreden meer dan vier dagen per week of meer dan vier weken per jaar) kan, gedurende de periode van blootstelling aan allergenen, aan de patiënt een ononderbroken behandeling worden voorgesteld. Klinische ervaring met 5 mg levocetirizine als filmomhulde tablet is momenteel beschikbaar voor een behandelingsperiode van 6 maanden. Voor chronische urticaria en chronische allergische rinitis is tot één jaar klinische ervaring beschikbaar met de racemaat (cetirizine).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

De filmomhulde tablet moet oraal worden ingenomen, in het geheel met vloeistof en kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

Het wordt aanbevolen om de dagelijkse dosis in één inname in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, cetirizine, hydroxyzine, voor andere piperazinederivaten of voor één 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 inname van alcohol (zie rubriek 4.5).

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een predispositie tot urineretentie (bijv. ruggenmergbeschadiging, prostaathyperplasie), omdat levocetirizine het risico op urineretentie kan vergroten.

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 Levocetirizine diHCl Viatris wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat het delen van de tabletten om een dosis verlaging te verkrijgen niet mogelijk is en de tabletten in het algemeen niet worden aanbevolen voor gebruik bij jonge kinderen. Het wordt aanbevolen om een pediatrische formulering van levocetirizine te gebruiken bij kinderen tussen de 2 en 5 jaar. Omdat er alleen schaarse data beschikbaar is in kinderen onder de 6 jaar wordt levocetirizine in alle formuleringen niet aanbevolen bij kinderen onder de 2 jaar.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

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-inductors); studies met de racemaat cetirizine hebben aangetoond dat er geen klinisch relevante nadelige interacties waren (met pseudo-efedrine, cimetidine, ketoconazol, erythromycine, azithromycine, glipizide en diazepam). 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 (10 mg per dag) 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.

In 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. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryo/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Van cetirizine, de racemaat van levocetirizine, is aangetoond dat het wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is de uitscheiding van levocetirizine in de moedermelk waarschijnlijk. Bijwerkingen in verband met levocetirizine kunnen worden waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven van levocetirizine aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Van levocetirizine zijn geen klinische gegevens beschikbaar zijn.

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 vermindert. Niettemin kan bij sommige patiënten die met levocetirizine worden behandeld, sprake zijn van slaperigheid, vermoeidheid en asthenie. Daarom dienen patiënten die van plan zijn een voertuig te besturen, 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 de 12 en 71 jaar oud, ondervond 15,1% van de patiënten in de levocetirizine 5mg-groep ten minste 1 bijwerking, in vergelijking met 11,3% in de placebo-groep. 91,6% van deze bijwerkingen waren licht tot matig van aard.

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

Klinisch therapeutisch onderzoek met levocetirizine omvatte 935 patiënten die blootgesteld werden aan de aanbevolen dosis van 5 mg levocetirizine per dag. Uit het geheel aan gegevens werd onder levocetirizine 5 mg of placebo de volgende incidentie van 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 %)
--------------	-----------	------------

Andere soms voorkomende bijwerkingen (soms: >1/1000 tot <1/100), zoals asthenie of abdominale pijn werden waargenomen.

Sederende bijwerkingen zoals slaperigheid, vermoeidheid en asthenie kwamen samen meer voor (8,1%) met 5 mg levocetirizine dan na placebo (3,1%).

Pediatrische patiënten

In twee placebo-gecontroleerde studies bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-11 maanden en 1 jaar tot jonger dan 6 jaar, werden 159 patiënten blootgesteld aan levocetirizine met een dagelijkse dosis van 1,25 mg dagelijks voor 2 weken en respectievelijk 1,25 mg tweemaal daags. De volgende incidentie van bijwerkingen werden gemeld met een frequentie van 1% of meer onder levocetirizine of placebo.

System Orgaan Klasse en Voorkeur	Placebo	Levocetirizine
Psychische stoornissen		
Slaap stoornissen	0	2 (1,3 %)
Zenuwstelselaandoeningen		
Slaperigheid	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
Maagdarmstelselaandoeningen		
Diaree	0	3 (1,9 %)
Braken	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Constipatie	0	2 (1,3 %)

Bij kinderen van 6-12 jaar werden dubbelblinde placebo gecontroleerde studies uitgevoerd, waarbij 243 kinderen werden blootgesteld aan 5 mg levocetirizine per dag voor variabele periodes, variërend van minder dan 1 week tot 13 weken. De volgende bijwerkingen werden gemeld met een incidentie van 1% of hoger bij gebruik van 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 %)

Postmarketingervaring

Bijwerkingen uit postmarketingervaring worden per systeem/orgaanklasse en per frequentie genoemd. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

System Organ Class	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Imuumsysteemaandoeningen						overgevoeligheid inclusief anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						toegenomen eetlust

Psychische stoornissen						hallucinatie, depressie, insomnia, agressie, agitatie, gedachten aan suicide, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen						paresthesie, duizeligheid, syncope, tremor, dysgeusie, convulsies
Oogaandoeningen						wazig zien, stoornissen van het gezichtsvermogen, oculogyratie
Oor- en evenwichtsorgaan aandoeningen						vertigo
Hartaandoeningen						tachycardie, hartkloppingen,
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen						dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen						braken, misselijkheid , diarree
Lever- en galaandoeningen						hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen						angioneurotisch oedeem, gefixeerd erytheem, pruritus, huiduitslag, urticaria
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen						Myalgie, artralgie
Nier- en urine-wegaandoeningen						dysurie, urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						oedeem
Onderzoeken						gewichtstoename, abnormale leverfunctietests

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).

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. Maagspoeling kan worden overwogen na een zeer recente inname van het geneesmiddel.

Levocetirizine wordt niet effectief verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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.

Farmacodynamische effecten

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

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 inhibitoire hoofdeffecten van levocetirizine 5 mg aangetoond tijdens de eerste 6 uur van een door stuifmeel geïnduceerde reactie: inhibitie van de afgifte van VCAM-1, modulatie van de vasculaire permeabiliteit en een verminderde migratie van eosinofielen.

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 of niet-seizoengebonden allergische rhinitis of persistente allergische rhinitis. In sommige 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 persistente 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 tachyfyxie. Tijdens de gehele duur van de studie verbeterde levocetirizine significant de levenskwaliteit van de patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van levocetirizine tabletten bij kinderen werden in twee placebogecontroleerde studies met patiënten van 6 tot 12 jaar met respectievelijk seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis onderzocht. In beide studies verminderde levocetirizine de symptomen significant en verbeterde het de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Bij kinderen jonger dan 6 jaar is de klinische veiligheid vastgesteld op grond van enkele kort- of langdurende therapeutische studies:

- één klinische studie waarin 29 kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar met allergische rhinitis gedurende 4 weken werden behandeld met levocetirizine 1,25 mg tweemaal daags
- één klinische studie waarin 114 kinderen in de leeftijd van 1 tot 5 jaar met allergische rhinitis of chronische idiopathische urticaria, gedurende 2 weken werden behandeld met levocetirizine 1,25 mg tweemaal daags
- één klinische studie waarin 45 kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar met allergische rhinitis of chronische idiopathische urticaria, gedurende 2 weken werden behandeld met levocetirizine 1,25 mg eenmaal daags
- één langlopende (18 maanden) klinische studie bij 255 met levocetirizine behandelde atopische proefpersonen in de leeftijd van 12 tot 24 maanden bij inclusie.

Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met het profiel dat te zien was in de kortdurende studies die bij kinderen van 1 tot 5 jaar werden uitgevoerd.

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 effectief bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van levocetirizine is lineair en dosis- en tijdsafhankelijk 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 dosisafhankelijk 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. In 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. De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring 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.

Nierinsufficiëntie

De schijnbare lichaamsklaring van levocetirizine is gerelateerd aan de creatinineklaring. Het is daarom aan te raden de doseringsintervallen van levocetirizine aan te passen, op basis van de creatinineklaring, 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 verwijderde levocetirizine gedurende een standaard 4-uurs-hemodialysebehandeling bedroeg < 10%.

Leverinsufficiëntie

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

Pediatische patiënten

Gegevens uit een pediatrisch onderzoek met orale toediening van een eenmalige dosis van 5 mg levocetirizine bij 14 kinderen van 6 tot 11 jaar met een lichaamsgewicht variërend van 20 tot 40 kg, laten zien dat C_{max}- en AUC-waarden ongeveer 2 keer zo groot zijn als de waarden die worden gemeld bij gezonde volwassen proefpersonen in een vergelijking van meerdere onderzoeken. De gemiddelde C_{max} was 450 ng/ml, en trad op na een gemiddelde tijd van 1,2 uur, de voor gewicht genormaliseerde, totale lichaamsklaring was 30% groter, en de eliminatiehalfwaardetijd 24% korter bij deze pediatrische populatie dan bij volwassenen. Er zijn geen gerichte farmacokinetische studies 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 kregen, uiteenlopend van 1,25 tot 30 mg. Gegevens die uit deze analyse zijn gegenereerd, gaven aan dat toediening van eenmaal daags 1,25 mg bij kinderen van 6 maanden tot 5 jaar, naar verwachting vergelijkbare plasmaconcentraties oplevert als bij volwassenen die eenmaal daags 5 mg krijgen.

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 racemisch cetirizine bleek eerder afhankelijk te zijn van de nierfunctie dan van de leeftijd. Deze bevinding zou ook gelden voor levocetirizine, aangezien levocetirizine en cetirizine beide vooral in de urine worden uitgescheiden. Daarom moet de levocetirizinedosis bij oudere patiënten worden aangepast aan hun nierfunctie.

Geslacht

Farmacokinetische resultaten voor 77 patiënten (40 mannen, 37 vrouwen) werden geëvalueerd voor een potentieel geslachtseffect. 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

Het effect van etnische afkomst op levocetirizine is niet onderzocht. Aangezien levocetirizine voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, en er geen belangrijke raciale verschillen in creatinineklaring zijn, verschillen de farmacokinetische eigenschappen van levocetirizine naar verwachting niet tussen rassen. Er zijn geen rasgerelateerde verschillen in de kinetiek van racemisch cetirizine waargenomen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De actie op de histamine-geïnduceerde huidreacties was niet in fase met de plasmaconcentraties. ECG's lieten geen relevante effecten van levocetirizine op het QT-interval zien.

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, reproductie- 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 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

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Ltd

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Ierland

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

RVG 101132

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 29 januari 2010

Datum van verlenging van de vergunning: 6 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 2 mei 2025.