

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levocetirizine Krka 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg levocetirizine dihydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: 88,63 mg lactose/tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met afgeronde kanten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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 kinderen van 12 jaar en ouder

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

Ouderen

Aanpassing van de dosis wordt aanbevolen in oudere patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie ook: Nierfunctiestoornis).

Nierfunctiestoornis

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

Doseringsaanpassing voor patiënten met een nierfunctiestoornis:

<i>Groep</i>	<i>eGRF (ml/min)</i>	<i>Dosering en Frequentie</i>
Normale nierfunctie	≥ 90	1 × 1 tablet per dag
Lichte nierinsufficiëntie	60 – < 90	1 × 1 tablet per dag
Matige nierinsufficiëntie	30 – < 60	1 tablet per 2 dagen
Ernstige nierinsufficiëntie	15 – < 30	1 tablet per 3 dagen
Terminale nierinsufficiëntie	< 15 (zonder dialyse)	Gecontra-indiceerd
	(die dialyse vereist)	

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient op individuele basis de dosis te worden aangepast, waarbij rekening moet worden gehouden met de renale klaring en het lichaamsgewicht van het kind. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar bij kinderen met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met uitsluitend een leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met zowel een leverfunctiestoornis als een nierfunctiestoornis is aanpassing van de dosis nodig. (zie: Nierfunctiestoornis).

Pediatrische patiënten

Voor kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar is de aanbevolen dagelijkse dosis 5 mg (1 filmomhulde tablet).

Voor kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar is geen aangepaste dosering mogelijk met de filmomhulde tablet. Hiervoor is een pediatrische vorm van levocetirizine beschikbaar.

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. Er wordt aangeraden de dagelijkse dosis in één keer in te nemen.

Duur van de behandeling

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen <4 dagen/week of gedurende minder dan 4 weken per jaar) dient behandeld te worden overeenkomstig met 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 rhinitis (symptomen > 4 dagen/week of gedurende meer dan 4 weken per jaar) kan, gedurende de periode van blootstelling aan allergenen, aan de patiënt een ononderbroken behandeling worden voorgesteld. Er is klinische ervaring met het gebruik van 5 mg levocetirizine voor een behandelingsperiode van 6 maanden. Voor chronische urticaria en chronische allergische rhinitis is tot 1 jaar klinische ervaring beschikbaar met het gebruik van cetirizine (racemaat).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor levocetirizine, voor cetirizine, voor hydroxyzine, voor eender welke piperazine-afgeleiden 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 vereist).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Voorzichtigheid is geboden bij epileptische patiënten en patiënten met een risico op convulsies aangezien levocetirizine een aanval kan verergeren.

Respons op allergie huidtesten wordt geremd door antihistaminica en een wash-out periode (van 3 dagen) is vereist voordat ze uitgevoerd worden.

Wanneer levocetirizine wordt stopgezet, kan pruritus optreden zelfs als deze symptomen niet aanwezig waren voordat de behandeling werd gestart. In sommige gevallen kunnen de symptomen hevig zijn en kan het nodig zijn om de behandeling opnieuw te starten. De symptomen zouden moeten verdwijnen wanneer de behandeling opnieuw wordt gestart.

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 pediatrische vorm met levocetirizine.

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale 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 klinische relevante nadelige interacties waren (met antipyrine, azithromycine, cimetidine, diazepam, erythromycine, glipizide, ketoconazol en pseudo-efedrine). In een multiple dose studie 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 (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 absorptie snelheid wordt verminderd.

In gevoelige patiënten kan de gelijktijdige toediening van levocetirizine of cetirizine en alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel, effecten hebben op het centrale zenuwstelsel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen of beperkte informatie beschikbaar (<300 zwangerschappen) 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. Studies op dieren wijzen niet op directe of indirecte schadelijke gevolgen voor de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie sectie 5.3).

Het gebruik van levocetirizine kan overwogen worden tijdens de zwangerschap indien dit noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het racemaat van levocetirizine, cetirizine, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vandaar dat uitscheiding in de moedermelk van levocetirizine waarschijnlijk is. Bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van levocetirizine, kunnen worden waargenomen 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 niet uitgewezen dat levocetirizine in de aanbevolen dosering de mentale alertheid, het reactievermogen en de rijvaardigheid 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 het gebruik van dit geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

Klinische studies

Volwassenen en adolescenten boven 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 tenminste 1 bijwerking, in vergelijking met 11,3% in de placebo groep. 91,6% van deze bijwerkingen waren licht tot matig.

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. 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 $< 1/10$):

Voorkeurs term (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%)
Moehaid	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Andere soms voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zoals asthenie en abdominale pijn werden waargenomen.

Sederende bijwerkingen zoals slaperigheid, moehaid 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 patiënten van 6 tot 11 maanden, en 1 tot 6 jarigen, werden 159 proefpersonen blootgesteld aan 1,25 mg levocetirizine eenmaal daags gedurende 2 weken en 1,25 mg tweemaal daags gedurende 2 weken. De volgende bijwerkingen werden gemeld met een incidentie van 1% of hoger bij levocetirizine of placebo.

Systeem Orgaan Klasse en Voorkeurs term	Placebo (n = 83)	Levocetirizine (n = 159)
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Diarree	0	3 (1,9%)
Braken	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Constipatie	0	2 (1,3%)
Zenuwstelselaandoeningen		
Slaperigheid	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Psychische stoornissen		
Slapeloosheid	0	2 (1,3%)

Bij kinderen tussen de 6 en 12 jaar werden dubbel blind placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd waar 243 kinderen werden blootgesteld aan 5 mg levocetirizine dagelijks voor periodes gaande van minder dan 1 week tot 13 weken. Een respectievelijke incidentie van 1% of meer bijwerkingen werden gerapporteerd onder 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%)

Zoals vermeld in rubrieken 4.2 en 4.4, dient u er rekening mee te houden dat zelfs als de klinische gegevens in deze rubriek beschikbaar zijn voor kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar, wij niet over voldoende gegevens beschikken om de toediening van het product aan zuigelingen en peuters

jonger dan 2 jaar te ondersteunen.

Post-marketing ervaring

Bijwerkingen van post-marketing ervaring staan per Systeem Orgaan Klasse en per frequentie. De frequentie werd 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid met inbegrip van anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	agressie, agitatie, hallucinatie, depressie, slapeloosheid, zelfmoordgedachten, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen	convulsie, paresthesie, duizeligheid, syncope, tremor, dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo
Oogaandoeningen	visusstoornissen, wazig zien, oogdraaiingen
Hartaandoeningen	hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	hepatitis
Nier- en urinewegaandoeningen	dysurie, urineretentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	angioneurotisch oedeem, dermatitis medicamentosa, pruritus, rash, urticaria
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	oedeem
Onderzoeken	gewichtstoename, afwijkende leverfunctietests

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pruritus werd gerapporteerd na het stopzetten van levocetirizine.

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 agitatie en rusteloosheid in het begin voorkomen, gevolgd door sufheid.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum tegen levocetirizine bekend.

Mocht zich een overdosis voordoen dan wordt een symptomatische of een ondersteunende behandeling aanbevolen. Maagspoeling kan overwogen worden kort na de inname van het geneesmiddel. Levocetirizine wordt niet effectief verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminicum voor systemisch gebruik, piperazineafgeleide;
ATC-code: R06AE09.

Werkingsmechanisme

Levocetirizine, de (R) enantiomeer van cetirizine, is een sterke en selectieve antagonist van perifere 6H1 receptoren.

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 in gezonde vrijwilligers tonen aan dat, bij de halve dosis, levocetirizine een vergelijkbare activiteit als cetirizine bezit, 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 reactie, resulteerde de behandeling met levocetirizine in een significante afname van de wheal en flare reactie; vergeleken met placebo en desloratadine was deze afname het hoogst in de eerste 12 uur en duurde 24 uur ($p < 0,001$).

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

In *in-vitro* studies (kamers van Boyden en cellagen technieken) is aangetoond dat levocetirizine de door eotaxin geïnduceerde transendotheliale migratie van eosinofielen, zowel door de huidcellen als longcellen, remt. In een farmacodynamische experimentele *in-vivo* studie (huidkamer techniek) 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 VCAM-1, modulatie van de vasculaire permeabiliteit en een verminderde migratie van eosinofielen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effectiviteit en veiligheid van levocetirizine is aangetoond in verschillende dubbelblind placebo-gecontroleerde klinische studies, die werden uitgevoerd bij volwassen patiënten die leden aan seizoengebonden, niet-seizoengebonden allergische rhinitis of persisterende 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 persisterende allergische rhinitis (symptomen 4 dagen per week aanwezig gedurende minstens 4 opeenvolgende weken) en gesensibiliseerd voor huisstofmijt en stuifmeel van gras, 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 placebo gecontroleerde studie met 166 patiënten met chronische idiopathische urticaria, werden gedurende 6 weken 85 patiënten behandeld met eenmaal daags een placebo en 81 patiënten met eenmaal daags 5 mg levocetirizine. 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 gezondheid gerelateerde

levenskwaliiteit, zoals werd vastgesteld met de Dermatology Life Quality Index.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle 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.

Pediatri sche patiënten

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

Bij kinderen jonger dan 6 jaar is de klinische veiligheid vastgesteld op grond van enkele kort- of lang durende therapeutische onderzoeken:

- één klinisch onderzoek waarbij 29 kinderen van 2 tot 6 jaar met allergische ontsteking van het neusslijmvlies gedurende 4 weken werden behandeld met tweemaal daags 1,25 mg levocetirizine,
- één klinisch onderzoek waarbij 114 kinderen van 1 tot 5 jaar met allergische ontsteking van het neusslijmvlies of chronische idiopathische urticaria gedurende 2 weken werden behandeld met tweemaal daags 1,25 mg levocetirizine,
- één klinisch onderzoek waarbij 45 kinderen van 6 tot 11 maanden met allergische ontsteking van het neusslijmvlies of chronische idiopathische urticaria gedurende 2 weken werden behandeld met eenmaal daags 1,25 mg levocetirizine,
- één langlopend (18 maanden) klinisch onderzoek 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 vastgesteld in de kortlopende onderzoeken die bij kinderen van 1 tot 5 jaar werden uitgevoerd.

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. Piek plasma concentraties worden bereikt 0,9 uur na toediening. Steady state wordt bereikt na twee dagen. Na toediening van een eenmalige en een herhaalde dosis van 5 mg, éénmaal per dag, bedraagt de piek concentratie respectievelijk 270 en 308 ng/ml. De mate van absorptie is dosis onafhankelijk en wordt niet veranderd door voedsel, maar de piek concentratie is verminderd en vertraagd.

Distributie

Humaan zijn geen gegevens van levocetirizine beschikbaar over de weefseldistributie 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 centraal zenuwstelsel compartiment. Levocetirizine wordt voor 90% gebonden aan plasma proteïnen. De verdeling van levocetirizine is beperkt, aangezien het distributievolume 0,4 l/kg bedraagt.

Biotransformatie

In mensen wordt minder dan 14% van de levocetirizine dosis gemetaboliseerd en daarom wordt verwacht dat verschillen als gevolg van genetisch polymorfisme of gelijktijdige inname van enzyminhibitoren verwaarloosbaar zijn. Stofwisselingsrouten 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 in de aromatische oxidatie. Levocetirizine heeft geen effect op de activiteiten van de CYP isoenzymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 bij concentraties ver boven piekconcentraties die bereikt worden na een orale dosis van 5 mg. Ten gevolge van de geringe stofwisseling en de afwezigheid van metabool inhibitor potentieel is een interactie van levocetirizine met andere substanties, of *vice versa*, onwaarschijnlijk.

Eliminatie

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

Speciale populaties

Verminderte nierfunctie

De schijnbare lichaamsklaring van levocetirizine is gerelateerd aan de creatinine klaring. Het is daarom aan te raden de doseringsintervallen van levocetirizine aan te passen, gebaseerd op de creatinine klaring van patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis. In 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 uren hemodialyse behandeling bedroeg < 10%.

Pediatrische populatie

Gegevens uit een pediatriesch farmacokinetisch 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 de C_{max}- en de AUC-waarden ongeveer 2 keer zo groot zijn dan de waarden die worden gemeld bij gezonde volwassen proefpersonen in een vergelijking tussen 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 speciale farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar. Er werd een retrospectieve farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd bij 324 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 mg 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 ($7,08 \pm 1,72$ 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

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

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 de racemische verbinding cetirizine 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, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxiciteit bij de voortplanting en ontwikkeling, duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Colloidaal silica watervrij
Magnesiumstearaat

Filmomhulling van de tablet:

Lactose monohydraat
Hypromellose 6cP
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3000
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC/PVDC//Al) met 7 of 10 tabletten, in een doosje.

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten.
Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC//Al) met 7 of 10 tabletten, in een doosje.
Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 en 100 filmomhulde 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 109243

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 2011.

Datum van laatste verlenging: 31 oktober 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8: 14 maart 2024