

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levocetirizine diHCl 5 PCH, filmomhulde tabletten 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg levocetirizine dihydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 63,5 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, filmomhulde ovale tablet met aan één zijde de inscriptie "LC5". De andere zijde van de filmomhulde tablet is glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levocetirizine diHCl 5 PCH 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).

Nierfunctiestoornis

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 20 december 2023

Bladzijde : 2

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 patiënten met een nierfunctiestoornis:

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

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

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met uitsluitend een leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met zowel een lever- als een nierfunctiestoornis wordt 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 één keer in te nemen.

Duur van de behandeling

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen die optreden minder dan 4 dagen per week of minder dan 4 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 rhinitis (symptomen die optreden meer dan 4 dagen per week of meer dan 4 weken per jaar) kan, gedurende de periode van blootstelling aan allergenen, aan de patiënt een ononderbroken behandeling worden voorgesteld.

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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 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, 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 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 patiënten met epilepsie en patiënten met een risico op convulsie omdat levocetirizine een verergering van de aanvallen kan veroorzaken.

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

Pruritus kan voorkomen bij stopzetting van de behandeling met levocetirizine, zelfs als deze symptomen niet aanwezig waren voor aanvang van de behandeling. De symptomen kunnen spontaan verdwijnen. In sommige gevallen kunnen de symptomen intens zijn en het opnieuw opstarten van de behandeling vereisen. De symptomen zouden moeten verdwijnen na het opnieuw opstarten van de behandeling.

Pediatrische patiënten

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

Hulpstoffen

Lactose

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

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

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, azitromycine, cimetidine, diazepam, erytromycine, glipizide, ketoconazol en pseudo-efedrine). In een multiple doserings 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.

Bij gevoelige patiënten kan de gelijktijdige toediening van levocetirizine of cetirizine met alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel, leiden tot een bijkomende vermindering van de alertheid en het functioneren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van levocetirizine bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt er echter op dat cetirizine, het racemaat van levocetirizine, niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft 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.

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

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 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 1 bijwerking, in vergelijking met 11,3% in de placebogroep. 91,6% van deze bijwerkingen waren licht tot matig van aard.

In therapeutisch onderzoek bedroeg de dropoutfrequentie 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: $\geq 1/100$, $< 1/10$):

Voorkeurstern (WHOART)	Placebo (n=771)	Levocetirizine 5 mg (n=935)
Hoofdpijn	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Slapeloosheid	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Droge mond	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Moeheid	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Andere soms voorkomende bijwerkingen (soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zoals asthenie en abdominale pijn werden waargenomen.

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

Pediatrische patiënten

In twee placebogecontroleerde onderzoeken bij pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot 11 maanden en met een leeftijd van 1 jaar tot jonger dan 6 jaar werden 159 proefpersonen blootgesteld aan levocetirizine met een dosis van respectievelijk 1,25 mg per dag gedurende 2 weken en tweemaal

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

daags 1,25 mg. De volgende bijwerkingen werden gemeld met een incidentiecijfer van 1% of hoger bij gebruik van levocetirizine of placebo.

Systeem/orgaanklasse en voorkeursterm	Placebo (n=83)	Levocetirizine (n=159)
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Diarree	0	3 (1,9%)
Braken	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Obstipatie	0	2 (1,3%)
Zenuwstelselaandoeningen		
Slaperigheid	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Psychische stoornissen		
Slaapstoornis	0	2 (1,3%)

Bij kinderen van 6 tot 12 jaar zijn dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd, waarbij 243 kinderen dagelijks werden blootgesteld aan 5 mg levocetirizine gedurende verschillende perioden, uiteenlopend van minder dan 1 week tot 13 weken. De volgende bijwerkingen werden gemeld met een incidentiecijfer van 1% of hoger bij gebruik van 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%)

Ervaring in de periode na marktintroductie

Bijwerkingen afkomstig uit de periode na marktintroductie zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheid inclusief anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: toegenomen eetlust.

Psychische stoornissen

Niet bekend: agressie, agitatie, hallucinatie, depressie, slapeloosheid, zelfmoordgedachten, nachtmerrie.

Zenuwstelselaandoeningen

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Niet bekend: convulsie, paresthesie, duizeligheid, syncope, tremor, dysgeusie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: vertigo.

Oogaandoeningen

Niet bekend: visusstoornissen, wazig zien, oculogyratie.

Hartaandoeningen

Niet bekend: hartkloppingen, tachycardie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: dyspneu.

Maagdarmsstelselaandoeningen

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 bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: myalgie, artralgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: oedeem.

Onderzoeken

Niet bekend: gewichtstoename, afwijkende 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.

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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.

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

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 (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.

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).

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

In placebogecontroleerde 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 door 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 allergische rhinitis, 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 tachyfylixie. Tijdens de gehele 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 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 pruritus. Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met levocetirizine ook in een grotere verbetering van de gezondheidsgelateerde 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.

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Pediatrische patiënten

In twee placebogecontroleerde 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 gezondheid gerelateerde levenskwaliteit.

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 gevonden 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. In volwassenen worden piek plasmaconcentraties 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 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

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

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

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 20 december 2023

Bladzijde : 11

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

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

De schijnbare lichaamsklaring van levocetirizine is gerelateerd aan de creatinine klaring. Het is daarom aan te raden bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis de doseringsintervallen van levocetirizine aan te passen (zie rubriek 4.2). 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 patiënten

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 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 speciale 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 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.

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

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 levocetirizine dosis 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 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

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose

Lactose monohydraat

Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij

Magnesiumstearaat

Tabletcoating

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

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 en andere instructies

Aluminium - OPA/Aluminium/PVC blisterverpakkingen.

Levocetirizine diHCl 5 PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 60, 90 en 100 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

LEVOCETIRIZINE diHCl 5 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 34946

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 2009

Datum van laatste verlenging: 30 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2: 28 maart 2024

1223.10v.LD