SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xyzall 5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml (wat overeenkomt met 20 druppels) bevat 5 mg levocetirizine dihydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect:
0,3375 mg methylparahydroxybenzoaat/ml
0,0375 mg propylparahydroxybenzoaat/ml
350 mg propyleenglycol/ml
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor oraal gebruik, oplossing.
Heldere, kleurloze tot licht bruingele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xyzall 5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van allergische rhinitis (met inbegrip van persisterende allergische rhinitis) en urticaria bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder
De aanbevolen dagelijkse dosis is 5 mg (20 druppels).

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

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

Doseringsaanpassing voor patiënten met een nierfunctiestoornis:

Groep	eGFR (ml/min)	Dosering en frequentie
Normale nierfunctie	≥ 90	5 mg eenmaal daags
Licht verminderde nierfunctie	60 – < 90	5 mg eenmaal daags
Matig verminderde nierfunctie	30 – < 60	5 mg eenmaal om de 2 dagen
Ernstig verminderde nierfunctie	15 – < 30 (zonder dialyse)	5 mg eenmaal om de 3 dagen
Terminale nierinsufficiëntie (End Stage Renal Disease - ESRD)	< 15 (met dialyse)	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.

Leverfunctiestoornis
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 (20 druppels).

Kinderen van 2 tot 6 jaar:
De aanbevolen dagelijkse dosis is 2,5 mg, toe te dienen in twee innamen van 1,25 mg (5 druppels tweemaal per dag).

Hoewel er enkele klinische gegevens beschikbaar zijn voor kinderen van 6 maanden tot 12 jaar (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2), zijn deze gegevens onvoldoende om de toediening van levocetirizine bij zuigelingen en peuters jonger dan 2 jaar aan te bevelen (zie ook rubriek 4.4).

Wijze van toediening
De druppels moeten langs orale weg ingenomen worden, met behulp van een lepel of na verdunning in water.
Bij verdunning, in het bijzonder bij toediening aan kinderen, moet bijzondere aandacht geschonken worden aan het volume water dat aan de druppels wordt toegevoegd. De hoeveelheid moet aangepast zijn aan wat de patiënt kan innemen. De verdunde oplossing moet onmiddellijk ingenomen worden.
Om de druppels te tellen, wordt de fles verticaal gehouden (met de opening naar beneden gericht).
Als het druppelen ophoudt en het correcte aantal druppels niet werd bekomen, de fles weer rechtop draaien, vervolgens opnieuw met de opening naar beneden draaien en het tellen voortzetten.

De druppels mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

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, voor andere piperazinederivaten of voor een van de andere 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).

Xyzall bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).

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 predisponerende factoren voor urineretentie (bv. ruggenmergletsel, prostaatvergroting) omdat levocetirizine het risico op urineretentie kan verhogen.

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
Hoewel er enkele klinische gegevens beschikbaar zijn voor kinderen van 6 maanden tot 12 jaar (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2), zijn deze gegevens niet voldoende om de toediening van levocetirizine bij zuigelingen en peuters jonger dan 2 jaar aan te bevelen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).
Het gebruik van levocetirizine tijdens de zwangerschap kan 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%)

Zoals aangegeven in rubriek 4.2 en 4.4, dient opgemerkt te worden dat er wel klinische gegevens beschikbaar zijn voor kinderen van 6 maanden tot 12 jaar, maar dat deze onvoldoende zijn om de toediening van dit middel aan te bevelen bij zuigelingen en peuters jonger dan 2 jaar.

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

Methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen
Na stopzetting van de behandeling met levocetirizine werd pruritus gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
In geval van overdosering kan bij volwassenen sprake zijn van sufheid. Bij kinderen kan in het begin agitatie en rusteloosheid optreden, gevolgd door sufheid.

Behandeling van overdosering
Er is geen specifiek antidotum 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: R06AE09.

Werkingsmechanisme
Levocetirizine, de (R)-enantiomeer van cetirizine, is een sterke en selectieve antagonist van perifere H_1-receptoren.

Bindingsstudies hebben uitgewezen dat levocetirizine een hoge affiniteit heeft voor humane H_1-receptoren (Ki = 3,2 nmol/l). Levocetirizine heeft een tweemaal hogere affiniteit dan cetirizine (Ki = 6,3 nmol/l). Levocetirizine ontkoppelt van de H_1-receptoren met een halfwaardetijd van 115 ± 38 min. Na een eenmalige toediening bedraagt de receptorbinding van levocetirizine na 4 uur 90% en na 24 uur 57%.

Farmacodynamische studies bij gezonde vrijwilligers tonen aan dat, bij de helft van de dosis, de activiteit van levocetirizine vergelijkbaar is met die van cetirizine, 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 van levocetirizine 5 mg, desloratadine 5 mg en placebo op de door histamine geïnduceerde wheal en flare-reactie werden vergeleken, resulteerde de behandeling met levocetirizine in een significante afname van de wheal en flare-reactie, vergeleken met placebo en desloratadine ($p<0,001$). De reactie was het hoogst in de eerste 12 uur en duurde 24 uur.

In placebogecontroleerde studies, waarbij gebruik werd gemaakt van de allergene 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 cellagentechnieken) werd aangetoond dat levocetirizine een remmend effect heeft op de door eotaxine geïnduceerde transendotheliale migratie van eosinofielen, zowel door de huid- als longcellen. In een farmacodynamische experimentele *in-vivo*studie (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 veiligheid van levocetirizine is aangetoond in verschillende dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies, die werden uitgevoerd bij volwassen patiënten die leden aan 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 durend klinisch onderzoek met 551 volwassen 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 overgevoelig waren voor huisstofmijt en graspollen, toonde aan dat tijdens de gehele duur van de studie 5 mg levocetirizine klinisch en statistisch significant werkzamer was dan placebo in het verlichten van de totale symptoomscore van allergische rhinitis, zonder enige tachyfylaxie. 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 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 een lage interindividuele variabiliteit. Het farmacokinetische profiel is hetzelfde wanneer toegediend als het enkelvoudige enantiomeer of als cetirizine. Er vindt geen chirale inversie plaats gedurende het absorptie- en eliminatieproces.

Absorptie
Levocetirizine wordt snel en nagenoeg compleet geabsorbeerd na orale toediening. Bij volwassenen worden piekplasmaconcentraties 0,9 uur na toediening bereikt. Steady state wordt na twee dagen bereikt. Na toediening van een eenmalige en een herhaalde dosis van 5 mg, eenmaal per dag, bedraagt de piekconcentratie respectievelijk 270 ng/ml en 308 ng/ml. De mate van absorptie is niet afhankelijk van de dosis en wordt niet beïnvloed door voedselinname, maar de piekconcentratie wordt verminderd en vertraagd.

Distributie
Er zijn geen gegevens 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 centrale zenuwstelsel. Bij mensen wordt levocetirizine voor 90% gebonden aan plasmaproteïnen. De distributie van levocetirizine is beperkt, aangezien het distributievolume 0,4 l/kg bedraagt.

Biotransformatie
Bij mensen wordt minder dan 14% van de dosis levocetirizine gemetaboliseerd en daarom wordt verwacht dat verschillen als gevolg van genetisch polymorfisme of een gelijktijdige inname van enzyminhibitoren verwaarloosbaar zijn. Stofwisselingsroutes omvatten aromatische oxidatie, N- en O-dealkylering en taurineconjugatie. 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.
Door zijn geringe stofwisseling en de afwezigheid van een metabool inhibitoir potentieel is een interactie van levocetirizine met andere substanties, 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 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 gecorreleerd met de creatinineklaring. 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). Bij patiënten met anurische terminale nierinsufficiëntie vermindert de totale lichaamsklaring met ongeveer 80%, in vergelijking met normale patiënten. 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 C_{max}- en AUC-waarden ongeveer tweemaal zo hoog waren als die bij gezonde volwassen proefpersonen in een vergelijking van meerdere onderzoeken. De gemiddelde C_{max} 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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat
Azijnzuur
Propyleenglycol
Glycerol 85%
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Natriumsacharine
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na de eerste opening: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen, amberkleurige fles (Ph. Eur. type III) met druppelteller in natuurlijk polyethyleen met een lage dichtheid en afgesloten met een witte kindveilige dop in polypropyleen.

Verpakkingsgrootten: 10 ml, 15 ml en 20 ml.
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

UCB Pharma NV
Researchdreef 60
B-1070 Brussel

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

BE279307

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2006
Datum van laatste verlenging: 19 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2024