

FACHINFORMATION

FC 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levocetirizin Fairmed® 5 mg Filmtabletten

FD 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Levocetirizindihydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

FE 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer bis gebrochen-weißer, ovale Filmtabletten, 2,90 bis 3,50 mm dick, 7,8 bis 8,2 mm lang und 4,3 bis 4,7 mm breit, plan auf beiden Seiten.

FG 4. KLINISCHE ANGABEN

FH 4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (einschließlich persistierende allergische Rhinitis) und Urtikaria.

FN 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene:

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (siehe unter „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“) sollte die Dosis angepasst werden.

Kinder und Jugendliche:

Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren:

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

Für Kinder von 2 bis 6 Jahren ist mit den Filmtabletten keine geeignete Dosisanpassung möglich. Es wird empfohlen, eine pädiatrische Darreichungsform von Levocetirizin zu verwenden.

Aufgrund fehlender Daten für diese Altersgruppe ist die Anwendung von Levocetirizin bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren nicht zu empfehlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Dosisintervalle sind je nach Nierenfunktion individuell einzustellen. Die Dosisanpassung sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CL_{cr}) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CL_{cr} in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden: Siehe Formel und Tabelle

$$\frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)} \times 0.85 \text{ bei Frauen}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg / dl)}}$$

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥80	1 Filmtablette täglich
Leicht	50 – 79	1 Filmtablette täglich
Mäßig	30 – 49	1 Filmtablette alle 2 Tage
Schwer	< 30	1 Filmtablette alle 3 Tage
Terminale Niereninsuffizienz –dialysepflichtige Patienten	< 10	kontraindiziert

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis individuell unter Berücksichtigung der renalen Clearance und des Körpergewichts des Patienten angepasst werden. Es gibt keine spezifischen Daten für Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit ausschließlich eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit gleichzeitig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist die Dosis anzupassen (siehe oben „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Dauer der Anwendung:

Intermittierende allergische Rhinitis (Symptome an <4 Tagen pro Woche oder während weniger als 4 Wochen) muss entsprechend der Erkrankung und ihrer Vorgeschichte behandelt werden; die Behandlung kann abgesetzt werden, sobald die Symptome verschwunden sind, und wieder aufgenommen werden, wenn Symptome wiederkehren.

Bei persistierender allergischer Rhinitis (Symptome an >4 Tagen pro Woche und mehr als 4 Wochen lang) kann dem Patienten während der Kontaktzeit mit den Allergenen eine kontinuierliche Therapie vorgeschlagen werden. Klinische Erfahrungen mit 5 mg Levocetirizin als Tabletten liegen über 6 Monate Anwendung vor. Bei chronischer Urtikaria und chronisch allergischem Schnupfen liegen klinische Erfahrungen für das Razemat bis zu einem Jahr vor.

Art der Anwendung:

Die Filmtablette sollte unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Es wird empfohlen, die Tagesdosis auf einmal einzunehmen.

FI 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Levocetirizin, andere Piperazinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min.

FK 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Kinder unter 6 Jahren wird die Anwendung der Filmtabletten nicht empfohlen, da mit dieser Darreichungsform keine geeignete Dosisanpassung möglich ist. Es wird empfohlen, eine pädiatrische Darreichungsform von Levocetirizin zu verwenden.

Vorsicht ist geboten, wenn gleichzeitig Alkohol eingenommen wird (siehe Wechselwirkungen).

Bei Patienten mit Risikofaktoren für ein Harnverhalten (z.B. bei Rückenmarksverletzung, Prostatahyperplasie) ist Vorsicht geboten, da das Risiko einer Harnretention durch Levocetirizin erhöht werden kann.

FM 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Levocetirizin wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt (auch keine Studien mit CYP3A4-Induktoren); in Studien mit dem Razemat Cetirizin wurde gezeigt, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen (mit Phenazon, Pseudoephedrin, Cimetidin, Ketoconazol, Erythromycin, Azithromycin, Glipizid und Diazepam) auftreten. Bei einer Studie mit mehrtägiger Gabe von Theophyllin (400mg täglich) wurde eine geringe Abnahme der Cetirizin-Clearance (16%) beobachtet, während die Verfügbarkeit von Theophyllin durch die gleichzeitige Cetirizin-Gabe nicht verändert wurde.

Bei einer Studie mit Mehrfachgabe von Ritonavir (600mg zweimal täglich) und Cetirizin (10 mg täglich) wurde das Ausmaß der Cetirizinexposition um etwa 40% gesteigert, während die Verfügbarkeit von Ritonavir bei gleichzeitiger Cetirizin-Gabe leicht (– 11%) verändert wurde.

Das Ausmaß der Resorption von Levocetirizin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verringert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit abnimmt.

Bei empfindlichen Patienten könnte die gleichzeitige Gabe von Cetirizin oder Levocetirizin und Alkohol bzw. anderen zentral dämpfenden Mitteln Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben, obwohl für das Razemat Cetirizin gezeigt wurde, dass die Wirkung von Alkohol nicht verstärkt wird.

FL 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Levocetirizin liegen keine oder unzureichende klinische Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität geben keine Hinweise auf direkt oder indirekt schädliche Wirkungen. (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Levocetirizin Fairmed® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass Levocetirizin in die Muttermilch übergeht. Mangels Daten ist die Anwendung während der Stillzeit nicht empfohlen; dies betrifft besonders die Langzeit-Anwendung.

FQ 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vergleichende klinische Studien ergaben für Levocetirizin bei Einnahme in der empfohlenen Dosierung keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, des Reaktionsvermögens und der Fahrtüchtigkeit. Allerdings kann bei einigen Patienten unter der Therapie mit Levocetirizin Fairmed® 5 mg Filmtabletten Somnolenz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten. Daher sollen Patienten, die Auto fahren, ohne sicheren Halt arbeiten oder Maschinen bedienen, die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel berücksichtigen.

FJ 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien bei Frauen und Männern im Alter von 12 – 71 Jahren traten bei 15,1% der Patienten der Levocetirizin 5 mg-Gruppe Nebenwirkungen auf, verglichen mit 11,3% in der Placebo-Gruppe. 91,6% dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig.

In klinischen Studien betrug der Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Wirkungen die Studie frühzeitig abbrachen, 1,0% (9/935) unter 5 mg Levocetirizin und 1,8% (14/771) unter Placebo.

An klinisch therapeutischen Studien mit Levocetirizin nahmen 935 Patienten teil, die das Arzneimittel in der empfohlenen Tagesdosis von 5 mg einnahmen.

Bei Zusammenfassung dieser Daten ergab sich folgende Inzidenz von Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mindestens 1% (häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$) unter 5 mg Levocetirizin bzw. Placebo:

Preferred Term (WHOART)	Placebo (n =771)	Levocetirizin 5 mg (n = 935)
Kopfschmerzen	25 (3,2 %)	24 (2 6 %)
Somnolenz	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Mundtrockenheit	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Müdigkeit	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Weiterhin wurde gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) das Auftreten von Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit und Bauchschmerzen beobachtet. Sedierende Nebenwirkungen wie Somnolenz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit traten danach unter 5 mg Levocetirizin insgesamt häufiger (8,1 %) auf als unter Placebo-Gabe (3,1 %).

Kinder und Jugendliche

In 2 placebo-kontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 11 Monaten und im Alter von 1 Jahr bis unter 6 Jahren wurden 159 Patienten Levocetirizin in Dosierungen von 1,25 mg täglich für 2 Wochen beziehungsweise 1,25 mg zweimal täglich verabreicht. Die folgenden Nebenwirkungshäufigkeiten wurden mit einer Inzidenzrate von 1 % oder größer unter Levocetirizin oder Placebo angezeigt.

Systemorganklassen und Preferred Term	Placebo (n=83)	Levocetirizin (n=159)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		
Diarrhö	0	3 (1,9%)
Erbrechen	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Obstipation	0	2 (1,3%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Somnolenz	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlafstörungen	0	2 (1,3%)

Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien wurden an 243 Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit Dosen von 5 mg Levocetirizin täglich über einen variablen Zeitraum von weniger als 1 Woche bis zu 13 Wochen durchgeführt. Die folgenden Nebenwirkungshäufigkeiten wurden mit einer Inzidenzrate von 1 % oder größer unter Levocetirizin oder Placebo angezeigt.

Preferred Term	Placebo (n=240)	Levocetirizin 5mg (n=243)
Kopfschmerzen	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Somnolenz	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Erfahrungen nach der Zulassung:

Nebenwirkungen nach der Zulassung werden nach Systemorganklassen und nach Häufigkeiten aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems						Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen						Aggression, Erregung, Halluzinationen, Depressionen, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken
Erkrankungen des Nervensystems						Konvulsion, Parästhesie, Schwindelgefühl, Synkope, Tremor, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen						Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						Vertigo
Herzerkrankungen						Palpitationen, Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums						Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen						Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						Angioneurotisches Ödem, fixes Arzneimittelalexanthem, Pruritus, Rash, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Dysurie, Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Ödeme
Untersuchungen:						Gewichtszunahme, abnorme

						Leberfunktionstests
--	--	--	--	--	--	---------------------

FO 4.9 Überdosierung

a) Symptome

Symptome einer Überdosierung umfassen bei Erwachsenen Schläfrigkeit, bei Kindern initial Agitiertheit und Ruhelosigkeit, gefolgt von Schläfrigkeit.

b) Maßnahmen bei Überdosierung.

Für Levocetirizin ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische oder unterstützende Behandlung empfohlen. Eine Magenspülung kann sinnvoll sein, sofern die Überdosierung noch nicht lange zurückliegt. Levocetirizin ist nur unvollständig dialysierbar.

FF 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

F1 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Piperazin-Derivate
ATC-Code: R06AE09

Levocetirizin, das (R)-Enantiomer von Cetirizin, ist ein potenter, selektiver, peripherer H₁-Rezeptorantagonist.

Bindungsstudien haben ergeben, dass Levocetirizin eine hohe Affinität zu humanen H₁-Rezeptoren hat ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Die Affinität von Levocetirizin ist damit doppelt so hoch wie die von Cetirizin ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$).

Levocetirizin dissoziiert von den H₁-Rezeptoren mit einer Halbwertszeit von $115 \pm 38 \text{ min}$.

Die Rezeptorbesetzung von Levocetirizin betrug nach einmaliger Anwendung 90% nach 4 Stunden und 57% nach 24 Stunden.

In pharmakodynamischen Studien bei gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Levocetirizin in nur halber Dosierung von Cetirizin sowohl auf der Haut als auch in der Nase eine mit Cetirizin vergleichbare Wirkung hat.

Die pharmakodynamische Aktivität von Levocetirizin wurde in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht:

In einer Vergleichsstudie zu den Wirkungen von Levocetirizin 5mg, Desloratadin 5mg und Placebo auf die histamininduzierte Erythem- und Quaddelbildung führte die Levocetirizin-Therapie im Vergleich zu Placebo und Desloratadin zu einer signifikant reduzierten Erythem- und Quaddelbildung, die in den ersten 12 Stunden am ausgeprägtesten war und 24 Stunden lang anhielt ($p < 0,001$).

In placebokontrollierten Studien wurde mittels Modell der Allergenprovokationskammer für Levocetirizin 5 mg zur Kontrolle von polleninduzierten Symptomen der Wirkungseintritt 1 Stunde nach Substanzeinnahme beobachtet.

In-vitro-Studien (Boyden-Kammer und Zellschicht-Techniken) ergaben, dass Levocetirizin die Eotaxin-induzierte transendotheliale Migration von Eosinophilen sowohl durch Haut- als auch durch Lungenzellen inhibiert. Verglichen mit Placebo, konnten in einer pharmakodynamisch-experimentellen In-vivo-Studie (Hautkammer-Technik) an 14 erwachsenen Patienten drei wesentliche inhibitorische Wirkungen von 5mg Levocetirizin gezeigt werden, die in den ersten 6 Stunden einer polleninduzierten Reaktion auftreten: Hemmung der VCAM-1-Freisetzung, Modulation der vaskulären Permeabilität und eine verminderte Anlockung von Eosinophilen.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Levocetirizin wurde in mehreren doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis, perennialer allergischer Rhinitis oder persistierender allergischer Rhinitis nachgewiesen. Es wurde gezeigt, dass Levocetirizin die Symptome der allergischen Rhinitis, in einigen Studien einschließlich der nasalen Obstruktion, signifikant verbessert.

In einer 6-monatigen klinischen Studie bei 551 erwachsenen Patienten (von denen 276 mit Levocetirizin behandelt wurden) mit persistierender allergischer Rhinitis (Symptome an 4 Tagen pro Woche über mindestens 4 aufeinander folgende Wochen) sowie Hausstaubmilben- und Gräserpollensensibilisierung wurde gezeigt, dass 5mg Levocetirizin die Gesamtsymptomatik der allergischen Rhinitis über die ganze Studiendauer klinisch und statistisch signifikant besser linderte als Placebo. Eine Tachyphylaxie wurde nicht beobachtet. Während der gesamten Studiendauer verbesserte Levocetirizin signifikant die Lebensqualität der Patienten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levocetirizin Tabletten bei Kindern wurde in zwei placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren untersucht, die an saisonaler bzw. perennialer allergischer Rhinitis litten. In beiden Studien führte Levocetirizin zu einer signifikanten Verbesserung bei den Symptomen und einer Zunahme bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bei Kindern unter 6 Jahren wurde die klinische Sicherheit in mehreren Kurz- und Langzeitstudien untersucht:

- bei einer klinischen Studie wurden 29 Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren mit allergischer Rhinitis über 4 Wochen zweimal täglich mit 1,25mg Levocetirizin behandelt.
- bei einer klinischen Studie wurden 114 Kinder mit allergischer Rhinitis oder chronischer idiopathischer Urtikaria im Alter von 1 bis 5 Jahren für 2 Wochen zweimal täglich mit 1,25mg Levocetirizin behandelt.
- bei einer klinischen Studie wurden 45 Kinder mit allergischer Rhinitis oder chronischer idiopathischer Urtikaria im Alter von 6 bis 11 Monaten einmal täglich 2 Wochen lang mit 1,25mg Levocetirizin behandelt.
- bei einer klinischen Langzeitstudie (über 18 Monate) wurden 255 mit Levocetirizin behandelte Patienten mit atopischem Ekzem im Alter von 12 bis 24 Monaten eingeschlossen.

Das Sicherheitsprofil entsprach dem der Kurzzeitstudien, die mit Kindern im Alter zwischen 1 und 5 Jahren durchgeführt wurden.

In einer placebokontrollierten klinischen Studie bei 166 Patienten mit chronischer idiopathischer Urtikaria wurden 85 Patienten mit Placebo und 81 Patienten mit Levocetirizin 5 mg einmal täglich 6 Wochen lang behandelt. Die Behandlung mit Levocetirizin führte zu einem signifikanten Rückgang des Juckreizschweregrades in

der ersten Woche und über die gesamte Behandlungsdauer im Vergleich zu Placebo. Levocetirizin führte im Vergleich zu Placebo auch zu einer größeren Verbesserung bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand des Dermatology Life Quality Index beurteilt wurde.

Die chronisch idiopathische Urtikaria wurde als ein Modell für urtikarische Zustände untersucht. Die Histaminfreisetzung ist ein ursächlicher Faktor für urtikarielle Erkrankungen. Zusätzlich zur chronischen idiopathischen Urtikaria wird Levocetirizin als wirksam zur unterstützenden symptomatischen Linderung für andere urtikarielle Zustände betrachtet.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Die Wirkung auf die histamininduzierten Hautreaktionen ist nicht phasengleich mit den Plasmakonzentrationen.

In EKG-Ableitungen wurden keine relevanten Auswirkungen von Levocetirizin auf das QT-Intervall beobachtet.

F2 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Levocetirizin ist linear sowie dosis- und zeitunabhängig, wobei die interindividuelle Variabilität gering ist. Das pharmakokinetische Profil des einzelnen Enantiomers ist mit dem von Cetirizin (Razemat) identisch. Im Verlauf der Resorption und Elimination tritt keine chirale Inversion auf.

Resorption:

Levocetirizin wird nach oraler Applikation schnell und umfassend resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 0,9 Stunden nach Einnahme erreicht. Der Steady-State-Plasmaspiegel wird nach 2 Tagen erreicht. Die maximalen Konzentrationen nach einer Einmalgabe von 5 mg bzw. nach einer mehrtägigen Gabe von 5mg/d betragen 270 ng/ml bzw. 308 ng/ml. Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert; die maximale Plasmakonzentration wird aber hierdurch reduziert und erst verzögert erreicht.

Verteilung:

Zur Verteilung von Levocetirizin im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor, auch nicht zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke. Bei Ratten und Hunden wurden die höchsten Gewebespiegel in Leber und Nieren gefunden, die niedrigsten im ZNS-Kompartiment. Levocetirizin ist zu 90% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen ist restriktiv und beträgt 0,4 l/kg.

Biotransformation:

Beim Menschen werden weniger als 14% der Levocetirizin-Dosis metabolisiert. Daher ist anzunehmen, dass Unterschiede aufgrund genetischer Polymorphismen oder gleichzeitiger Einnahme von Enzyminhibitoren vernachlässigbar sind. Zu den Metabolisierungsprozessen gehören aromatische Oxidation, N- und O-Dealkylierung und Taurinkonjugation. Die Dealkylierung wird primär über CYP 3A4 vermittelt, während zahlreiche und/oder nicht identifizierte CYP-Isoformen an der aromatischen Oxidation beteiligt sind. Levocetirizin hat in Konzentrationen, die weit über den nach einer oralen Dosis von 5 mg erreichten maximalen Konzentrationen liegen, keine Wirkung auf die Aktivitäten der CYP-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Da Levocetirizin nur zu einem geringen Teil metabolisiert wird und zu keiner Enzyminhibition führt, sind Wechselwirkungen mit anderen Substanzen unwahrscheinlich.

Elimination:

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt $7,9 \pm 1,9$ Stunden. Die mittlere apparente Gesamtkörperclearance beträgt $0,63 \text{ ml/min/kg}$. Die renale Ausscheidung von Levocetirizin und seinen Metaboliten beträgt durchschnittlich 85,4 % der eingenommenen Dosis. Mit den Fäzes werden nur 12,9 % der Dosis ausgeschieden. Levocetirizin wird sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Die apparente Körperclearance von Levocetirizin korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten daher die Dosisintervalle von Levocetirizin entsprechend Abschnitt 4.2 angepasst werden. Bei Patienten mit anurischer terminaler Niereninsuffizienz ist die Gesamtkörperclearance verglichen mit Gesunden um etwa 80% verringert. Im Verlauf einer 4-stündigen Standardhämodialyse werden <10% der Levocetirizinmenge aus dem Plasma entfernt.

Kinder und Jugendliche:

Ergebnisse aus einer pädiatrischen Pharmakokinetikstudie mit oraler Anwendung einer einzigen Dosis von 5 mg Levocetirizin bei 14 Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 20 und 40 kg zeigen, dass die C_{max}- und AUC-Werte rund doppelt so hoch sind als die in einem Cross-Over-Studienvergleich bei gesunden, erwachsenen Probanden festgestellten Werte. Die mittlere C_{max}, die nach durchschnittlich 1,2 Stunden auftrat, betrug 450 ng/ml. Die gewichtsnormalisierte Gesamtkörper-Clearance bei dieser pädiatrischen Gruppe war um 30% größer und die Eliminationshalbwertszeit um 24 % kürzer als bei Erwachsenen. Spezielle pharmakokinetische Studien wurden bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren nicht durchgeführt. Eine retrospektive, populationspharmakokinetische Analyse wurde bei 324 Patienten (181 Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren, 18 Kinder 6 bis 11 Jahre alt und 124 Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren) durchgeführt, die Einfach- oder Mehrfachdosen von Levocetirizin in Höhe von 1,25mg bis hin zu 30 mg erhalten hatten. Die Ergebnisse dieser Analyse deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen bei Anwendung von einmal täglich 1,25mg bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 5 Jahren vergleichbar mit denen von Erwachsenen sind, die 5mg Levocetirizin pro Tag erhalten hatten.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Bei einer einmal täglich wiederholten Gabe von 30 mg Levocetirizin über einen Zeitraum von 6 Tagen an 9 älteren Patienten (65 bis 74 Jahre) war die Gesamtkörperclearance um etwa 33 % geringer im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen. Die Disposition von racemischem Cetirizin war stärker abhängig von der Nierenfunktion als vom Alter. Dieses Ergebnis gilt auch für Levocetirizin, da sowohl Levocetirizin als auch Cetirizin überwiegend über den Urin ausgeschieden werden. Daher sollte bei älteren Patienten die Dosierung von Levocetirizin entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Ergebnisse von 77 Patienten (40 Männer, 37 Frauen) wurden auf mögliche geschlechtsspezifische Effekte hin ausgewertet. Die Halbwertszeit war bei Frauen ($7,08 \pm 1,72$ Stunden) geringfügig kürzer als bei Männern ($8,62 \pm 1,84$ Stunden); dennoch erscheint die körperlsgewichtsbezogene Clearance bei Frauen ($0,67 \pm 0,16 \text{ ml/min/kg}$) vergleichbar mit der bei Männern ($0,59 \pm 0,12 \text{ ml/min/kg}$) zu sein. Für Männer und Frauen mit normaler Nierenfunktion gelten die gleichen Tagesdosen und Anwendungsintervalle.

Rasse

Ein rassespezifischer Effekt von Levocetirizin wurde nicht untersucht. Da Levocetirizin primär renal ausgeschieden wird und keine rasserelevanten Unterschiede bei der Kreatininclearance bestehen, werden keine pharmakokinetischen Unterschiede bei Levocetirizin aufgrund der Rasse erwartet. Rasserelevante Kinetik-Unterschiede von racemischem Cetirizin wurden nicht beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Levocetirizin bei eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (hepatozelluläre, cholestatische und biliäre Zirrhose), denen 10 oder 20 mg racemisches Cetirizin als Einzeldosis verabreicht wurde, war die Halbwertszeit, verglichen mit gesunden Patienten, um 50% erhöht und die Clearance um 40% reduziert.

F3 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

FR 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

F7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose Natrium (E468)
Mikrokristalline Cellulose (M102) (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Opadry weiß (03K58884)
[bestehend aus: Hypromellose 6cps (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518)]

FS 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

FT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

FX 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

FY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC-Aluminium Blisterpackungen in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Filmtabletten

F4 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

FZ 7. INHABER DER ZULASSUNG

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstraße 13
22765 Hamburg
Deutschland
pv@fair-med.com

F5 8. ZULASSUNGSNUMMER

87223.00.00

F6 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18.03.2013

F10 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2020

F11 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig