



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levocetirizin Micro Labs 5 mg Filmtabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Levocetirizindihydrochlorid (entsprechend 4,2 mg Levocetirizin).

Sonstiger Bestandteil: Jede Filmtablette enthält 63,50 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Filmtablette: Weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „l“ und „12“ auf einer Seite und einer Kerbe auf der anderen Seite.

Die Kerbe dient nur ästhetischen Zwecken und nicht zur leichteren Dosierung.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levocetirizin Micro Labs 5 mg Filmtabletten werden angewendet zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (einschließlich persistierender allergischer Rhinitis) und Urikaria bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit mäßiger bis schwerer eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Dosisintervalle sind je nach Nierenfunktion individuell anzupassen. Die Dosisanpassung sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nachfolgender Formel bestimmt werden:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)} \times (0,85 \text{ bei Frauen})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}}$$

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Gruppe	Kreatinin Clearance (ml/min)	Dosis und Einnahme-häufigkeit
Normal	≥ 80	1 Tablette täglich
Leicht	50 – 79	1 Tablette täglich
Mäßig	30 – 49	1 Tablette alle 2 Tage
Schwer	< 30	1 Tablette 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit ausschließlich eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Kinder

Kinder von 6-12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

Für Kinder von 2-6 Jahren ist mit den Filmtabletten keine geeignete Dosisanpassung möglich. Es wird empfohlen, eine

pädiatrische Darreichungsform von Levocetirizin zu verwenden

Art der Anwendung

Die Filmtablette muss oral eingenommen, mit Flüssigkeit geschluckt und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Es wird empfohlen, die tägliche Dosis mit einer einzigen Einnahme einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Intermittierende allergische Rhinitis (Symptome, werden für weniger als vier Tage pro Woche bzw. weniger als vier Wochen im Jahr wahrgenommen) muss entsprechend der Krankheit und Krankheitsgeschichte behandelt werden; die Behandlung kann beendet werden, sobald die Symptome verschwunden sind, und wiederaufgenommen werden, wenn Symptome wiederkehren. Bei persistierender allergischer Rhinitis (Symptome, werden an mehr als vier Tagen pro Woche bzw. an mehr als vier Wochen im Jahr wahrgenommen) kann dem Patienten während der Kontaktzeit mit den Allergenen eine kontinuierliche Therapie vorgeschlagen werden. Klinische Erfahrungen mit Levocetirizin liegen für eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten vor. Bei chronischer Urikaria und chronisch allergischer Rhinitis liegen klinische Erfahrungen für die Anwendung von Cetirizin (dem Racemat) von bis zu einem Jahr vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Cetirizin, Hydroxyzin, andere Piperazinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgelisteten sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten, wenn Levocetirizin zusammen mit Alkohol eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für ein Harnverhalten (z.B. Rückenmarksläsion, Prostatahyperplasie) ist Vorsicht geboten, da Levocetirizin das Risiko einer Harnverhaltung erhöhen kann.

Bei Patienten mit Epilepsie und bei Patienten mit Krampfeigung wird zur Vorsicht geraten.

Die Reaktionen auf Hauttests zum Nachweis von Allergien werden durch Antihistaminika unterdrückt. Deshalb ist vor deren Durchführung eine Auswaschphase (von 3 Tagen) erforderlich.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, eines Lapp-Laktase-Mangels oder einer Glukose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Nach Absetzen von Levocetirizin kann Pruritus auftreten, auch wenn diese Symptome vor Behandlungsbeginn nicht vorhanden waren. Die Symptome können spontan verschwinden. In einigen Fällen können die Symptome sehr intensiv sein und eine Wiederaufnahme der Behandlung erfordern. Nach Wiederaufnahme der Behandlung sollten die Symptome verschwinden.

Kinder und Jugendliche

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.

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 Racemat Cetirizin wurde gezeigt, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen (mit Antipyrin, Pseudoephedrin, Cimetidin, Ketoconazol, Erythromycin, Azithromycin, Glipizid und Diazepam) auftreten. Bei einer Studie mit mehrtägiger Gabe von Theophyllin (400 mg täglich) wurde eine geringe Abnahme der Cetirizin-Clearance (16 %) beobachtet, während die Verfügbarkeit von Theophyllin durch die gleichzeitige Gabe von Cetirizin nicht verändert wurde.

In einer Studie mit Mehrfachgabe von Ritonavir (600 mg zweimal täglich) und Cetirizin (10 mg täglich) erhöhte sich der Grad der Cetirizinoxposition um etwa 40%, während die Verfügbarkeit von Ritonavir bei gleichzeitiger Cetirizingabe verändert wurde (-11%).

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

Bei empfindlichen Patienten kann die gleichzeitige Anwendung von Cetirizin oder Levocetirizin zusammen mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, zu einer zusätzlichen Verringerung der Wachsamkeit sowie der Minderung der Leistungsfähigkeit führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine bzw. eine begrenzte Anzahl an Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsergebnisse) über die Anwendung von Levocetirizin bei schwangeren Frauen. Für Cetirizin, das Racemat von Levocetirizin, zeigen eine große Anzahl an Daten (mehr als 1000 Schwangerschaftsergebnisse) keine malformative oder fetoneonatale Toxizität bei schwangeren Frauen. Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. (siehe Abschnitt 5.3)

Die Anwendung von Levocetirizin während der Schwangerschaft, kann, wenn notwendig, in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Für Cetirizin, das Racemat von Levocetirizin, konnte gezeigt werden, dass es im Menschen abgesondert wird. Daher ist die Abgabe von Levocetirizin in die Muttermilch wahrscheinlich. Nebenwirkungen, die mit Levocetirizin assoziiert sind, können bei gestillten Säuglingen beobachtet werden. Daher ist bei der Verschreibung von Levocetirizin an stillende Frauen Vorsicht geboten.

Fertilität

Für Levocetirizin sind keine klinischen Daten vorhanden.

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

Vergleichende klinische Studien ergaben für Levocetirizin bei der Einnahme 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 Somnolenz, Müdigkeit und Asthenie auftreten. Daher sollen Patienten, die Auto fahren, potenziell gefährlichen Tätigkeiten nachgehen oder Maschinen bedienen, die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

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

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

An klinisch-therapeutischen Studien zu 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: > 1/100, <1/10) unter 5 mg Levocetirizin bzw. Placebo:

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

Weiterhin wurde gelegentlich (> 1/1000 nach < 1/100) das Auftreten von Nebenwirkungen wie Asthenie und Bauchschmerzen beobachtet.

Sedierende Nebenwirkungen wie Somnolenz, Müdigkeit und Asthenie traten demnach unter Levocetirizin 5 mg insgesamt häufiger auf (8,1%) als unter Placebo (3,1%).

Kinder und Jugendliche

In zwei Placebo-kontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 11 Monaten und im Alter von einem Jahr bis 6 Jahre, wurden 159 Probanden Levocetirizin in der Dosis von 1,25 mg täglich für 2 Wochen und 1,25 mg zweimal täglich verabreicht. Das folgende von Nebenwirkungshäufigkeiten wurde mit einer Inzidenzrate von 1% oder größer unter Levocetirizin oder Placebo berichtet.

Organsystemklassen und Terminologie	Placebo (n = 83)	Levocetirizin (n = 159)
Gastrointestinale Erkrankungen		
Diarrhö	0	3 (1,9 %)
Erbrechen	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Verstopfung	0	2 (1,3 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Schlafträgheit	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)



Psychiatrische Erkrankungen		
Schlafstörung	0	2 (1.3 %)

Bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren wurden doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt, bei denen 243 Kinder täglich 5 mg Levocetirizin über variable Zeiträume von weniger als 1 Woche bis 13 Wochen ausgesetzt waren. Das folgende Vorkommen von Nebenwirkungen wurde mit einer Häufigkeit von 1% oder mehr unter Levocetirizin oder Placebo berichtet.

Terminologie	Placebo (n = 240)	Levocetirizin (n = 243)
Kopfschmerzen	5 (2.1 %)	2 (0.8 %)
Schläfrigkeit	1 (0.4 %)	7 (2.9 %)

Erfahrungen nach Markteinführung

Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Liste aufgeführt, geordnet nach Organklassen und Häufigkeit [sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich Einzelfälle), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage von Daten nicht verfügbar)].

- Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive Anaphylaxie
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Nicht bekannt: Gesteigerter Appetit
- Psychiatrische Erkrankungen:
Nicht bekannt: Aggression, Erregung, Halluzinationen, Depression, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken, Albtraum.
- Erkrankungen des Nervensystems:
Nicht bekannt: Konvulsion, Parästhesie, Schwindel, Synkope, Tremor, Dysgeusie
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Schwindel
- Augenerkrankungen:
Nicht bekannt: Sehstörungen, Verschwommenes Sehen, Okulogyration
- Herzerkrankungen:
Nicht bekannt: Palpitationen, Tachykardie
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Nicht bekannt: Dyspnoe
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
- Leber- und Gallenerkrankungen:
Nicht bekannt: Hepatitis
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Nicht bekannt: Angioneurotisches Ödem, fixes Arzneimittelekxanthem, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Nicht bekannt: Ödeme
- Untersuchungen:
Nicht bekannt: Gewichtszunahme, abnorme Leberfunktionstests

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Nach Beendigung der Levocetirizin-Anwendung wurde über Pruritus berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung kann bei Erwachsenen zu Schläfrigkeit führen, bei Kindern initial zu Agitiertheit und Ruhelosigkeit, gefolgt von Schläfrigkeit.

Maßnahmen bei Überdosierung

Für Levocetirizin ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt.

Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische oder unterstützende Behandlung empfohlen. Eine Magenspülung kann in Betracht gezogen werden, sofern die Einnahme des Arzneimittels noch nicht lange zurückliegt.

Levocetirizin ist nur unvollständig dialysierbar.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Piperazin-Derivate. ATC-Code: R06A E09

Wirkmechanismus

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 ± 38 Minuten. 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.

Pharmakodynamische Eigenschaften

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

In einer Vergleichsstudie zu den Wirkungen von Levocetirizin 5 mg, Desloratadin 5 mg 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 anhielt ($p < 0,001$).

In placebokontrollierten Studien wurde für Levocetirizin 5 mg im Modell der Allergenprovokationskammer bezüglich der Kontrolle polleninduzierter Symptome ein Wirkungseintritt von 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 Levocetirizin 5 mg gezeigt werden, die in den ersten 6 Stunden einer polleninduzierten Reaktion auftreten: Hemmung der VCAM-1-Freisetzung, Modulation der vaskulären Permeabilität und eine verminderte Rekrutierung von Eosinophilen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Levocetirizin wurde in mehreren doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis, perennierender 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 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 5 mg Levocetirizin die Gesamtsymptomatik der allergischen Rhinitis über die ganze Studiendauer klinisch und statistisch signifikant besser lindert als Placebo. Eine Tachyphylaxie wurde nicht beobachtet. Während der gesamten Studiendauer verbesserte Levocetirizin signifikant die Lebensqualität der Patienten.

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. Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Behandlung mit Levocetirizin in der ersten Woche und über die gesamte Behandlungsdauer signifikant den Schweregrad des Juckreizes. 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 chronische idiopathische Urtikaria wurde als Modell für Urtikaria-Erkrankungen untersucht. Da die Histaminfreisetzung ein kausaler Faktor bei Urtikaria-Erkrankungen ist, ist zu erwarten, dass Levocetirizin auch bei anderen Urtikaria-Erkrankungen die Symptome wirksam lindert.

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

Kinder und Jugendliche

Die pädiatrische Sicherheit und Wirksamkeit von Levocetirizin-Tabletten wurde in zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien einschließlich Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren untersucht, welche unter saisonaler bzw. ganzjähriger allergischer Rhinitis leiden. In beiden Studien verbesserte Levocetirizin signifikant die Symptome und erhöhte die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Bei Kindern unter 6 Jahren wurde die klinische Sicherheit durch mehrere Kurz- oder 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 1,25 mg Levocetirizin behandelt.
- bei einer klinischen Studie wurden 114 Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren mit allergischer Rhinitis oder chronischer idiopathischer Urtikaria über 2 Wochen mit zweimal täglich 1,25 mg Levocetirizin behandelt.
- bei einer klinischen Studie wurden 45 Kinder im Alter von 6 bis 11 Monaten mit allergischer Rhinitis oder chronischer idiopathischer Urtikaria über 2 Wochen einmal täglich mit 1,25 mg Levocetirizin behandelt.
- bei einer klinischen Langzeitstudie (18 Monate) wurden 255 mit Levocetirizin behandelte Patienten mit atopischem Ekzem im Alter von 12 bis 24 Monaten eingeschlossen.

Das Sicherheitsprofil entsprach dem von Kurzzeitstudien bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Levocetirizin wird nach oraler Anwendung schnell und umfassend resorbiert. Bei Erwachsenen werden maximale Plasmakonzentrationen 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 5 mg/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.

Beim Menschen ist Levocetirizin zu 90 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen ist restriktiv und beträgt 0,4 l/kg.

Metabolismus

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 Oxidation der Aromaten, N- und O-Dealkylierung und Taurinkonjugation. Die Dealkylierung wird primär über CYP 3A4 vermittelt, während zahlreiche und/oder nicht identifizierte CYP-Isoformen an der Oxidation der Aromaten 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 kein Potenzial zur Enzyminhibition aufweist, sind Wechselwirkungen mit anderen Substanzen unwahrscheinlich.

Ausscheidung

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt $7,9 \pm 1,9$ Stunden. Bei Kleinkindern ist die Halbwertszeit verkürzt. Die mittlere apparente Gesamtkörperclearance beträgt bei Erwachsenen 0,63 ml/min/kg. Die hauptsächlich 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.

Besondere Patientengruppe

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die apparente Körperclearance von Levocetirizin korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion wird daher empfohlen, die Dosisintervalle von Levocetirizin auf Grundlage der Kreatinin-



Clearance anzupassen. Bei Patienten mit anurischer terminaler Niereninsuffizienz ist die Gesamtkörperclearance verglichen mit Gesunden um etwa 80% verringert. Im Verlauf einer 4-stündigen Standardhämodialyse wurden <10% der Levocetirizinmenge entfernt.

Kinder und Jugendliche

Daten aus einer pädiatrischen pharmakokinetischen Studie mit oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg Levocetirizin bei 14 Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 20 und 40 kg zeigen, dass C_{max}- und AUC-Werte etwa 2-fach größer sind, als die von gesunden Erwachsenen einer vergleichenden Cross-Overstudie.

Die mittlere C_{max}, die nach durchschnittlich 1,2 Stunden auftrat, betrug 450 ng/ml. Die gewichtsnormierte Gesamtkörper-Clearance bei dieser pädiatrischen Gruppe war um 30% größer und die Eliminationshalbwertszeit um 24% kürzer als bei Erwachsenen.

Dezierte pharmakokinetische Studien wurden bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren nicht durchgeführt. Bei 324 Probanden (181 Kinder von 1 bis 5 Jahren, 18 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren und 124 Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren) wurde eine retrospektive populationspharmakokinetische-Analyse durchgeführt, die Einzel- oder Mehrfachdosen von Levocetirizin in Höhe von 1,25 mg bis zu 30 mg erhielten. Die aus dieser Analyse generierten Daten weisen darauf hin, dass die Anwendung von 1,25 mg einmal täglich bei Kindern zwischen 6 Monaten bis zu 5 Jahren zu Plasmakonzentrationen führen, die mit denen von Erwachsenen vergleichbar sind, die 5 mg einmal täglich erhalten.

Ältere Patienten

Begrenzte pharmakokinetische Daten sind bei älteren Patienten verfügbar. Nach einmaliger Wiederholung der oralen Verabreichung von 30 mg Levocetirizin für 6 Tage bei 9 älteren Patienten (65 bis 74 Jahre) war die Gesamtkörper-Clearance um etwa 33% niedriger als bei jüngeren Erwachsenen. Die Disposition des Racemats Cetirizin zeigt an, dass dies eher von der Nierenfunktion als vom Alter abhängig ist. Dieser Befund würde auch für Levocetirizin gelten, da sowohl Levocetirizin als auch Cetirizin überwiegend über den Urin ausgeschieden werden. Daher sollte die Levocetirizin-Dosis bei älteren Patienten nach der Nierenfunktion eingestellt werden.

Geschlecht

Pharmakokinetische Ergebnisse von 77 Patienten (40 Männer, 37 Frauen) wurden auf mögliche geschlechtsspezifische Effekte ausgewertet. Die Halbwertszeit war bei Frauen etwas kürzer (7,08 ± 1,72 Stunden) als bei Männern (8,62 ± 1,84 Stunden); allerdings scheint die körpertgewichtsbezogene Clearance bei Frauen (0,67 ± 0,16 ml/min/kg) mit denen bei Männern vergleichbar zu sein (0,59 ± 0,12 ml/min/kg). Die gleichen täglichen Dosen und Dosierungsintervalle gelten für Männer und Frauen mit normaler Nierenfunktion.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf Levocetirizin wurde nicht untersucht. Da Levocetirizin in erster Linie renal ausgeschieden wird und keine Unterschiede bei der Kreatinin-Clearance aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit bestehen, werden keine pharmakokinetischen Unterschiede von Levocetirizin erwartet. Es wurden keine Unterschiede in der Kinetik des racemischen Cetirizins aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Wechselwirkung

Die Wirkung auf Histamin-induzierte Hautreaktionen ist mit den Plasmakonzentrationen phasenverschoben.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

Nicht-klinische Daten konventioneller Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Anwendung, Genotoxizität, Karzinogenität oder Reproduktionstoxizität zeigen keine spezielle Gefahr für den Menschen.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose (E460), Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E572)

Filmüberzug: Opadry weiß (Y-1-7000), bestehend aus Hypromellose (E464), Titandioxid (E 171) und Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen aus Aluminium/Aluminium

Packungen zu 1, 2, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100, 120 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Entsorgung.

Keine besonderen Anforderungen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 14
60528 Frankfurt
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

85935.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. Januar 2013/18. April 2018

10 STAND DER INFORMATION

November 2020

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig