

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LEVOCETIRIZIN ADGC 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Levocetirizindihydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 60,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, ovale, bikonvexe, abgeschrägte, beidseitig glatte Filmtabletten mit den Abmessungen von ca. 8,1×4,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (einschließlich persistierende allergische Rhinitis) und Urtikaria bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (siehe unter „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“) sollte die Dosis angepasst werden.

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 der Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

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

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	5 mg einmal täglich
Leicht	50 – 79	5 mg einmal täglich
Mäßig	30 – 49	5 mg einmal alle 2 Tage
Schwer	< 30	5 mg einmal alle 3 Tage
Terminale Niereninsuffizienz - dialysepflichtige Patienten	< 10	kontraindiziert

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis 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 unter „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 6 - 12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

Kinder im Alter von 2 - 6 Jahren

Bei der Darreichungsform Filmtabletten ist keine geeignete Dosisanpassung möglich. Es wird empfohlen eine pädiatrische Darreichungsform von Levocetirizin anzuwenden

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.

Dauer der Anwendung

Intermittierende allergische Rhinitis (Symptome an weniger als 4 Tagen pro Woche oder weniger als 4 Wochen pro Jahr) muss entsprechend der Erkrankung und der 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 mehr als 4 Tagen pro Woche und mehr als 4 Wochen pro Jahr) kann dem Patienten während der Kontaktzeit mit den Allergenen eine kontinuierliche Therapie vorgeschlagen werden. Klinische Erfahrungen mit 5 mg Levocetirizin liegen für eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten vor. Bei chronischer Urtikaria und chronisch allergischem Schnupfen liegen klinische Erfahrungen zur Anwendung für Cetirizin (Racemat) bis zu einem Jahr vor.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Cetirizin, Hydroxyzin, andere Piperazin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol (siehe Abschnitt 4.5).

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. Vorsicht ist bei Patienten mit Epilepsie und bei Patienten mit Krampfisiko angezeigt, da Levocetirizin Krampfanfälle verstärken kann.

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

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 Phenazon, 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 Cetirizin-Gabe nicht verändert wurde.

Bei einer Studie mit Mehrfachgabe von Ritonavir (600 mg 2-mal täglich) und Cetirizin (10 mg täglich) wurde das Ausmaß der Cetirizinexposition um etwa 40 % gesteigert, während die Verfügbarkeit von Ritonavir bei gleichzeitiger Cetirizingabe 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 mit Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Mitteln zu einer zusätzlichen Verminderung der Wachsamkeit und zu einer verminderten Leistungsfähigkeit führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Levocetirizin bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität mit Cetirizin, dem Racemat von Levocetirizin, hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig, kann eine Anwendung von Levocetirizin während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Cetirizin, das Racemat von Levocetirizin, geht beim Menschen in die Muttermilch über. Daher ist ein Übergang von Levocetirizin in die Muttermilch wahrscheinlich. Nebenwirkungen von Levocetirizin können bei gestillten Säuglingen/Kindern auftreten. Daher ist bei der Verschreibung von Levocetirizin für stillende Mütter Vorsicht geboten.

Fertilität

Für Levocetirizin sind keine klinischen Daten verfügbar.

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 und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können bei einigen Patienten unter der Therapie mit Levocetirizin Somnolenz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten. Daher sollen Patienten, die beabsichtigen, ein Fahrzeug zu führen, ohne sicheren Halt zu arbeiten oder Maschinen zu bedienen, die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

In klinischen Studien bei Frauen und Männern im Alter von 12-71 Jahren trat bei 15,1 % der Patienten der Levocetirizin 5 mg-Gruppe mindestens eine Nebenwirkung auf, verglichen mit 11,3 % in der Placebo-Gruppe. 91,6 % dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt. 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: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) unter 5 mg Levocetirizin bzw. Placebo:

Preferred Term (WHOART)	Placebo (n = 771)	5 mg Levocetirizin (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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) 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 Placebogabe (3,1 %).

Kinder und Jugendliche

In 2 placebokontrollierten 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 2-mal täglich angewendet. Die folgenden Nebenwirkungshäufigkeiten wurden mit einer Inzidenzrate von 1 % oder größer unter Levocetirizin oder Placebo angezeigt.

Systemorganklassen und Preferred Term	Placebo (n = 83)	Levocetirizin 5 mg (n = 159)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
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, placebokontrollierte Studien wurden an 243 Kindern im Alter von 6-12 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 5 mg (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: Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Aggression, Erregung, Halluzination, Depression, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken, Albtraum
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Konvulsionen, Parästhesie, Schwindelgefühl, Synkope, Tremor, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Vertigo
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 Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Dysurie, Harnretention
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	angioneurotisches Ödem, fixes Arzneimittlexanthem, 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 Leberfunktionswerte

Beschreibung ausgewählter 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

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

Maßnahmen

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Piperazin-Derivate

ATC-Code: R06AE09

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 1-maliger Anwendung 90 % nach 4 Stunden und 57 % nach 24 Stunden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Pharmakodynamische Studien an gesunden Freiwilligen zeigen, dass Levocetirizin in der Hälfte der Dosis eine vergleichbare Wirkung wie Cetirizin hat, sowohl in der Haut als auch in der Nase. 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 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 Eotaxininduzierte 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 3 wesentliche inhibitorische Wirkungen von 5 mg 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Levocetirizin wurden 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 aufeinanderfolgende 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 linderte 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 1-mal täglich 6 Wochen lang behandelt. Die Behandlung mit Levocetirizin führte zu einem signifikanten Rückgang des Juckreizschweregrades in der 1. 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.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levocetirizin Tabletten bei Kindern wurden in 2 placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten im Alter von 6-12 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 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 2-6 Jahren mit allergischer Rhinitis über 4 Wochen 2-mal täglich mit 1,25 mg Levocetirizin behandelt.
- Bei einer klinischen Studie wurden 114 Kinder mit allergischer Rhinitis oder chronischer idiopathischer Urtikaria im Alter von 1-5 Jahren für 2 Wochen 2-mal täglich mit 1,25 mg Levocetirizin behandelt.
- Bei einer klinischen Studie wurden 45 Kinder mit allergischer Rhinitis oder chronischer idiopathischer Urtikaria im Alter von 6-11 Monaten 1-mal täglich 2 Wochen lang mit 1,25 mg Levocetirizin behandelt.
- Bei einer klinischen Langzeitstudie (über 18 Monate) wurden 255 mit Levocetirizin behandelte Patienten mit atopischem Ekzem im Alter von 12-24 Monaten eingeschlossen.

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

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 Applikation 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.

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 Oxidation der Aromaten, N- und O-Dealkylierung und Taurinkonjugation. Die Dealkylierung wird primär über CYP3A4 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 enzyminhibierendes Potenzial aufweist, sind Wechselwirkungen mit anderen Substanzen unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt $7,9 \pm 1,9$ Stunden. Bei Kleinkindern ist die Halbwertszeit verkürzt. Die mittlere apparente Gesamtkörper-Clearance bei Erwachsenen beträgt 0,63 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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die apparente Körperclearance von Levocetirizin korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten daher die Dosierungsintervalle von Levocetirizin entsprechend Abschnitt 4.2 angepasst werden. Bei Patienten mit anurischer terminaler Niereninsuffizienz ist die Gesamtkörper-Clearance 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 6-11 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 20 und 40 kg zeigen, dass die C_{max} - und AUC-Werte rund doppelt so hoch sind, wie 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 323 Patienten (181 Kinder im Alter von 1-5 Jahren, 18 Kinder 6-11 Jahre alt und 124 Erwachsene im Alter von 18-55 Jahren) durchgeführt, die Einfach- oder Mehrfachdosen von Levocetirizin in Höhe von 1,25 mg bis hin zu 30 mg erhalten hatten. Die Ergebnisse dieser Analyse deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen bei Anwendung von 1-mal täglich 1,25 mg bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 5 Jahren vergleichbar mit denen von Erwachsenen sind, die 5 mg Levocetirizin pro Tag erhalten hatten.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Bei einer 1-mal täglich wiederholten Gabe von 30 mg Levocetirizin über einen Zeitraum von 6 Tagen an 9 älteren Patienten (65-74 Jahre) war die Gesamtkörper-Clearance 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 ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) vergleichbar mit der bei Männern ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg) zu sein. Für Männer und Frauen mit normaler Nierenfunktion gelten die gleichen Tagesdosen und Anwendungsintervalle.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Elimination von Levocetirizin wurde nicht untersucht.

Da Levocetirizin primär renal ausgeschieden wird und keine Unterschiede bei der Kreatinin-Clearance aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit bestehen, werden keine pharmakokinetischen Unterschiede bei Levocetirizin aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erwartet. Relevante Kinetikunterschiede von racemischem Cetirizin aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit 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.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon (Typ B)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Opadry white 03B180001 (bestehend aus Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu- oder Alu-PVC/PVDC-Blisterpackung

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH

Brüningstr 50

65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 / 53 53 010

Telefax: 0800 / 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7005829.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig