

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XUSAL™ Tropfen
5 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (entspricht 20 Tropfen) enthält 5 mg Levocetirizindihydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

0,3375 mg/ml Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)

0,0375 mg/ml Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Klare und farblose Flüssigkeit

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Xusal Tropfen 5 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung werden angewendet zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (einschließlich persistierender allergischer Rhinitis) und Urtikaria bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (20 Tropfen).

Ältere Patienten

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

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 oben

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

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

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

(siehe unter „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Kinder und Jugendliche

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (20 Tropfen).

Kinder von 2 bis 6 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 2,5 mg, die auf 2 Einzelgaben zu je 1,25 mg aufgeteilt werden sollte (entsprechend 2mal täglich 5 Tropfen).

Auch wenn für Kinder zwischen 6 Monaten und 12 Jahren einige klinische Daten vorliegen (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2), sind diese Ergebnisse nicht ausreichend, um die Anwendung von Levocetirizin bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren zu belegen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tropfen sollten auf einen Löffel gegeben oder mit Wasser verdünnt und dann eingenommen werden.

Falls die Tropfen verdünnt werden, sollte insbesondere bei der Verabreichung an Kinder beachtet werden, dass die Menge des Wassers, zu der die Tropfen gegeben werden, an das Trinkvermögen des Patienten angepasst ist. Die verdünnte Lösung sollte sofort eingenommen werden.

Zum Zählen der Tropfen ist die Flasche senkrecht (kopfüber) zu halten.

Falls die Tropfen nicht richtig fließen, so dass nicht die vollständige Anzahl Tropfen entnommen werden konnte, sollte die Flasche kurz in die aufrechte Position umgedreht, anschließend wieder auf den Kopf gestellt und mit dem Zählen der Tropfen fortgefahren werden.

Die Einnahme von Xusal Tropfen kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Dauer der Anwendung

Intermittierende allergische Rhinitis (Symptome an weniger als 4 Tagen pro Woche oder an weniger als 4 Wochen pro Jahr) 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 mehr als 4 Tagen pro Woche und an mehr als 4 Wochen pro Jahr) 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 Urtikaria und chronisch allergischem Schnupfen liegen klinische Erfahrungen zur Anwendung für Cetirizin (Razemat) bis zu einem Jahr vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Cetirizin, Hydroxyzin, andere Piperazinderivate 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, wenn Xusal Tropfen zusammen mit Alkohol eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Xusal Tropfen enthalten Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

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.

Kinder und Jugendliche

Auch wenn für Kinder zwischen 6 Monaten und 12 Jahren einige klinische Daten vorliegen (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2), sind diese Ergebnisse nicht ausreichend, um die Anwendung von Levocetirizin bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren zu belegen.

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 Azithromycin, Cimetidin, Diazepam, Erythromycin, Glipizid, Ketoconazol, Phenazon und Pseudoephedrin) auftraten. 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 zweimal täglich) und Cetirizin (10 mg täglich) wurde das Ausmaß der Cetirizinoxposition 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 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 Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Levocetirizin bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 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. Allerdings kann 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 traten 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 ($\geq 1/1000$ 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 plazebokontrollierten 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 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, plazebokontrollierte 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 5 mg (n = 243)
Kopfschmerzen	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
Somnolenz	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

Wie bereits in den Abschnitten 4.2 und 4.4 erwähnt, ist bei den dort aufgeführten klinischen Ergebnissen zu Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren zu berücksichtigen, dass diese nicht ausreichend sind, um die Anwendung des Produktes bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren zu belegen.

Erfahrungen seit Markteinführung:

Nebenwirkungen seit Markteinführung 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).

- Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. Anaphylaxie
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Nicht bekannt: Appetitsteigerung
- Psychiatrische Erkrankungen:
Nicht bekannt: Aggression, Erregung, Halluzination, Depression, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken
- Erkrankungen des Nervensystems:
Nicht bekannt: Konvulsion, Parästhesie, Schwindelgefühl, Synkope, Tremor, Geschmacksstörung
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Nicht bekannt: Vertigo
- Augenerkrankungen:
Nicht bekannt: Sehstörungen, verschwommenes Sehen
- Herzerkrankungen:
Nicht bekannt: Palpitationen, Tachykardie
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes 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 Arzneimittelexanthem, Pruritus, Rash, Urtikaria



- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:
Nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Nicht bekannt: Ödeme
- Untersuchungen:
Nicht bekannt: Gewichtszunahme, abnorme Leberfunktionstests

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 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 H_1 -Rezeptorantagonist.

Bindungsstudien haben ergeben, dass Levocetirizin eine hohe Affinität zu humanen H_1 -Rezeptoren hat ($K_i = 3,2$ nmol/l). Die Affinität von Levocetirizin ist damit doppelt so hoch wie die von Cetirizin ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizin dissoziiert von den H_1 -Rezeptoren mit einer Halbwertszeit von 115 ± 38 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 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) gegen Placebo an 14 erwachsenen Patienten drei 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 vasculären Permeabilität und eine verminderte Anlockung von Eosinophilen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 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 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.

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 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 der Symptome 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 bis 6 Jahren mit allergischer Rhinitis über 4 Wochen zweimal 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 bis 5 Jahren für 2 Wochen zweimal 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 bis 11 Monaten einmal 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 bis 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 (Razemat) identisch. Im Verlauf der Resorption und Elimination tritt keine chirale Inversion auf.

Resorption

Levocetirizin wird nach oraler Applikation schnell und umfassend resorbiert. Bei Er-



wachsenden 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 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 enzyminhibitorisches Potential 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 Gesamtkörperclearance beträgt bei Erwachsenen 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 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-stündi-

gen 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 2-fach höher 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 gewichtsnormierte 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 1,25 mg bis hin zu 30 mg erhalten hatten. Die Ergebnisse dieser Analyse deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen bei Anwendung von einmal 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 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 körperlgegewichtsbezogene 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 Kreatininclearance 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, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat; Essigsäure; Propylenglycol; Glycerol; Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218); Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216); Saccharin-Natrium; gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Ph.Eur. Typ III) mit Tropfeinsatz aus LD-Polyethylen und kindersicherer Verschlusskappe aus weißem Polypropylen. Packungsgrößen: 10 ml, 15 ml und 20 ml. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/48-4848
Telefax: 02173/48-4841

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

49903.00.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Oktober 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt