

1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Levocetirizin-di-HCl Heumann 5 mg
Filmtabletten**

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 5 mg Levocetirizin-dihydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis gebrochen-weiß, ovale Filmtabletten, 2,9 bis 3,5 mm dick, 7,8 bis 8,2 mm lang und 4,3 bis 4,7 mm breit, plan auf beiden Seiten.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Siehe oben stehende Tabelle

Tabelle 1: 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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.

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 mehr tägiger 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 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.

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 Einnahme von Levocetirizin-di-HCl Heumann während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

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-di-HCl Heumann 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.

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 abbrechen, 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:

Siehe Tabelle 2

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 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 zweimal täglich verabreicht. Die folgenden Nebenwirkungshäufigkeiten wurden mit einer Inzidenzrate von 1 % oder größer unter Levocetirizin oder Placebo angezeigt.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 2:

| 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 %) |

Tabelle 3:

| 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 %) |

Tabelle 4:

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

Doppelblinde, placebokontrollierte 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.

Siehe Tabelle 4

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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 3

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, 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 Antidot 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

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).

Tabelle 5:

| 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 |
| 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 Arzneimittel-exanthem, Pruritus, Rash, Urtikaria |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | Myalgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | Dysurie, Harnretention |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | Ödeme |
| Untersuchungen | | | | | | Gewichtszunahme, abnorme Leberfunktionstests |

Levocetirizin dissoziiert von den H₁-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.

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) 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 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

saisonalen 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.

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. perennierender 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 1,25 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.

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.

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 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. 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 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 termina-

ler 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 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 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 körpergewichtsbezogene 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.

Rasse

Ein rassenspezifischer Effekt von Levocetirizin wurde nicht untersucht. Da Levocetirizin primär renal ausgeschieden wird und keine rasserelevanten Unterschiede bei der Kreatinin-Clearance bestehen, werden keine pharmakokinetischen Unterschiede bei Levocetirizin aufgrund der Rasse erwartet. Rasserrelevante 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.

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.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Mikrokristalline Cellulose (M102) (E 460)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Opadry weiß (03K58884)
(bestehend aus: Hypromellose 6 cP [E 464],
Titandioxid [E 171], Triacetin [E 1518])

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 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 entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung**HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

89982.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
21.03.2014

10. Stand der Information

07/2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt