

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levocetirizin Glenmark 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 5 mg Levocetirizindihydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 60,27 mg Lactose pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchlinie auf einer Seite, mit der Prägung „G“ auf beiden Hälften neben der Bruchlinie, und glatt auf der anderen Seite. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levocetirizin Tabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung bei allergischer Rhinitis (einschließlich persistierender allergischer Rhinitis) und Urtikaria bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal täglich 5 mg (1 Filmtablette).

Ältere Patienten ab 65 Jahren

Bei älteren Patienten mit mittelmäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal täglich 5 mg (1 Filmtablette).

Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren ist eine Dosisanpassung mit den Filmtabletten nicht möglich. Es wird empfohlen, eine pädiatrische Formulierung von Levocetirizin zu verwenden.

Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierungsintervalle müssen entsprechend der Nierenfunktion individuell angepasst werden. 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 (ml/min) kann nach folgender Formel aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) bestimmt werden:

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

Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis auf individueller Basis unter Berücksichtigung der renalen Clearance des Patienten und dem Körpergewicht angepasst werden. Für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine spezifischen Daten verfügbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Dauer der Anwendung

Eine intermittierende allergische Rhinitis (Symptome an weniger als vier Tagen pro Woche oder weniger als vier Wochen im Jahr) muss abhängig von der Erkrankung und ihrer Vorgeschichte behandelt werden, die Behandlung kann abgesetzt werden, sobald die Symptome verschwunden sind und wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome wiederkehren. Bei einer persistierenden allergischen Rhinitis (Symptome an mehr als vier Tagen pro Woche oder mehr als vier Wochen im Jahr) kann dem Patienten während der gesamten Dauer der Allergenexposition eine kontinuierliche Behandlung vorgeschlagen werden. Es liegen klinische Erfahrungen mit der Anwendung von 5 mg Levocetirizin als Filmtabletten über mindestens 6 Monate Anwendung vor. Bei chronischer Urtikaria und chronisch allergischem Schnupfen liegen klinische Erfahrungen für das Racemat bis zu einem Jahr vor.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind zum Einnehmen und müssen im Ganzen mit Flüssigkeit geschluckt werden. Sie können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Es wird empfohlen, die gesamte Tagesdosis auf einmal zu nehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Cetirizin oder Hydroxyzin 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

Pädiatrische Patienten

Die Verabreichung von Levocetirizin an Kinder und Kleinkinder, die jünger als 2 Jahre alt sind, wird nicht empfohlen. Für Kinder unter 6 Jahren wird die Anwendung der Filmtabletten nicht empfohlen, da mit dieser Formulierung keine geeignete Dosisanpassung möglich ist. Es wird empfohlen, eine pädiatrische Formulierung von Levocetirizin zu verwenden.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol ist Vorsicht geboten (siehe Wechselwirkungen).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Harnverhalt (z.B. Rückenmarksverletzung, Prostatahyperplasie), da Levocetirizin das Risiko für Harnverhalt erhöhen kann.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-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 unerwünschten 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 Cetirizin-Gabe nicht verändert wurde. In einer Studie mit Mehrfachdosierung von Ritonavir (600 mg zweimal täglich) und Cetirizin (10 mg pro Tag) wurde die Verfügbarkeit von Cetirizin um etwa 40 % erhöht, während die Verfügbarkeit von Ritonavir während der gleichzeitigen Cetirizin-Gabe geringfügig vermindert wurde (-11 %).

Das Ausmaß der Resorption von Levocetirizin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht vermindert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit herabgesetzt ist.

Bei empfindlichen Patienten könnte die gleichzeitige Verabreichung von Cetirizin oder Levocetirizin und Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Mitteln Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben und können eine zusätzliche Verminderung der Aufmerksamkeit und eine Verminderung der Leistungsfähigkeit verursachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur eine beschränkte Menge an Daten (weniger als 300 Schwangerschaften) zur Anwendung von Levocetirizin bei schwangeren Frauen. Für Cetirizin hingegen, das Racemat von Levocetirizin, liegt eine große Datenmenge an schwangeren Frauen vor (mehr als 1000 Schwangerschaften), die nicht auf Fehlbildungen oder Feto- oder Neonataltoxizität hinweisen.

Tierexperimentelle Studien geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder die postnatale Entwicklung.

Die Anwendung von Levocetirizin in der Schwangerschaft kann erwogen werden, falls erforderlich.

Stillzeit

Für Cetirizin, das Racemat von Levocetirizin, wurde gezeigt, dass es mit der menschlichen Muttermilch ausgeschieden wird. Deshalb ist die Ausscheidung von Levocetirizin mit der menschlichen Muttermilch wahrscheinlich. Nebenwirkungen, die mit Levocetirizin im Zusammenhang stehen, könnten bei gestillten Babys beobachtet werden. Deshalb ist bei der Verschreibung von Levocetirizin an stillende Mütter Vorsicht geboten.

Fruchtbarkeit

Für Levocetirizin liegen keine klinischen Daten vor.

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

Vergleichende klinische Studien ergaben keine Hinweise, dass Levocetirizin in der empfohlenen Dosierung die geistige Wachsamkeit, Reaktionsfähigkeit oder die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeuges beeinträchtigt.

Allerdings können bei einigen Patienten unter Levocetirizin Schläfrigkeit, Müdigkeit und Asthenie auftreten. Daher sollten Patienten, die Auto fahren, ohne sicheren Halt arbeiten oder Maschinen bedienen, die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren:

In therapeutischen Studien an Frauen und Männern im Alter von 12 bis 71 Jahren trat bei 15,1 % der Patienten in der Levocetirizin 5 mg-Gruppe mindestens eine Nebenwirkung auf, verglichen mit 11,3 % in der Placebogruppe. 91,6 % dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt. In therapeutischen Studien betrug der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abbrachen, 1,0 % (9/935) unter Levocetirizin 5 mg gegenüber 1,8 % (14/771) unter Placebo.

In die klinischen Therapiestudien mit Levocetirizin wurden 935 Patienten aufgenommen, die das Arzneimittel in der empfohlenen Dosierung von 5 mg pro Tag einnahmen. Auf der Grundlage dieses Datenpools wurde über die folgenden Inzidenzen von Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % (häufig: >1/100, <1/10) unter Levocetirizin 5 mg bzw. Placebo berichtet:

Bevorzugte Bezeichnung (gem. 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 %)

Darüber hinaus wurden gelegentlich (>1/1.000, <1/100) Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit und Bauchschmerzen beobachtet.

Die Inzidenz sedierender Nebenwirkungen wie Somnolenz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit war unter Levocetirizin 5 mg insgesamt höher (8,1 %) als unter Placebo (3,1 %).

Kinder und Jugendliche

In zwei placebokontrollierten Studien mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Monaten und von 1 bis unter 6 Jahren, erhielten 159 Patienten 1,25 mg Levocetirizin täglich über 2 Wochen bzw. 1,25 mg zweimal täglich. Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Häufigkeiten von 1 % und mehr unter Levocetirizin bzw. Placebo berichtet.

Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnung	Placebo (n=83)	Levocetirizin (n=159)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	0	3 (1,9 %)
Erbrechen	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Verstopfung	0	2 (1,3 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Somnolenz	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlafstörungen	0	2 (1,3 %)

Bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren wurden doppelblind placebokontrollierte Studien durchgeführt, in denen 243 Kinder 5 mg Levocetirizin täglich über variable Zeiträume von 1 bis 13 Wochen erhielten. Das folgende Auftreten von Nebenwirkungen wurde mit Häufigkeiten von 1 % und mehr unter Levocetirizin oder Placebo berichtet.

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

Erfahrungen nach Markteinführung

Nebenwirkungen nach Markteinführung und nach klinischer Erfahrung nach MedDRA, Systemorganklasse und Häufigkeit. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird nach folgendem Schema definiert:

Sehr häufig (≥1/10)

Häufig (≥1/100 bis <1/10)

Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)

Sehr selten (≤1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

SYSTEMORGAN- KLASSE	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlich- keitsreaktion einschließlich Anaphylaxie
Metabolismus- und Ernährungsstörungen					Gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Kopfschmerzen ^{1,2} , Somnolenz ^{1,2} , Schlafstörungen				Aggression, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken, Halluzination, Depression
Erkrankungen des Nervensystems					Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindel, Synkope, Tremor, Dysgeusie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Vertigo
Augenerkrankungen					Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration
Herzerkrankungen					Palpitationen, Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit ¹	Verstopfung ¹ , Bauch- schmerzen ¹			Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö ¹
Leber- und Gallen- erkrankungen					Hepatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Dysurie, Harnverhalt
Störungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes					Angioneurotisches Ödem, fixes Arzneimittlexanthem, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen					Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung ¹				Ödem
Untersuchungen					Gewichtszunahme, Abnorme Leberfunktionstests

¹ Nebenwirkung aus klinischer Erfahrung

² Nebenwirkung aus klinischer Erfahrung bei Kindern von 6-12 Jahren

Meldung bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelreaktionen

Die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Es erlaubt die 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

a) Symptome

Symptome einer Überdosierung zeigen sich bei Erwachsenen mit Schläfrigkeit, bei Kindern initial mit Agitiertheit und Ruhelosigkeit, gefolgt von Schläfrigkeit.

b) Maßnahmen bei Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Piperazin-Derivat, 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 (K_i = 3,2 nmol/l) besitzt. Die Affinität von Levocetirizin ist damit doppelt so hoch wie die von Cetirizin (K_i = 6,3 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.

Pharmakodynamische Effekte

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. In einer experimentellen pharmakodynamischen *in vivo* Studie (Hautkammertechnik) zeigten sich bei 14 erwachsenen Patienten im Vergleich zu Placebo in den ersten 6 Stunden einer polleninduzierten Reaktion drei wesentliche

inhibitorische Wirkungen von Levocetirizin 5 mg: Hemmung der Freisetzung von VCAM-1, Modulation der vaskulären 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 und perennialer allergischer Rhinitis oder persistierender allergischer Rhinitis nachgewiesen. Es wurde gezeigt, dass Levocetirizin die Symptome einer 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 Gräserpollen-sensibilisierung wurde gezeigt, dass 5 mg Levocetirizin die Gesamtsymptomatik der allergischen Rhinitis über die ganze Studiendauer klinisch und statistisch signifikant besser linderten 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 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 der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In einer placebokontrollierten klinischen Studie bei 166 Patienten mit chronischer idiopathischer Urtikaria wurden 85 Patienten mit Placebo und 81 Patienten mit einmal täglich 5 mg Levocetirizin 6 Wochen lang behandelt. Die Behandlung mit Levocetirizin führte im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Rückgang des Juckreizschweregrades in der ersten Woche und über die gesamte Behandlungsdauer. Levocetirizin verbesserte im Vergleich zu Placebo auch in höherem Maße die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand des Dermatology Life Quality Index beurteilt wurde.

Chronisch idiopathische Urtikaria wurde als Modell für urtikariale Zustände studiert. Da die Histaminausschüttung ein kausaler Faktor bei urtikariellen Erkrankungen ist, wird angenommen, dass Levocetirizin nicht nur bei chronisch idiopathischer Urtikaria, sondern zusätzlich auch bei anderen urtikariellen Zuständen eine symptomatische Erleichterung bringt.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

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

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

Pädiatrische Population

Die pädiatrische Sicherheit und Wirksamkeit von Levocetirizin Tabletten wurde in zwei placebokontrollierten Studien an Patienten zwischen 6 und 12 Jahren mit saisonaler oder perennierender allergischer Rhinitis untersucht. In beiden Studien hat Levocetirizin die Symptome deutlich verbessert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhöht.

Bei Kindern unter 6 Jahren wurde die klinische Sicherheit in mehreren kurz- und langfristigen Studien belegt:

- Eine klinische Studie, in der 29 Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren mit allergischer Rhinitis mit 1,25 mg Levocetirizin zweimal täglich für 4 Wochen behandelt wurden
- Eine klinische Studie, in der 114 Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren mit allergischer Rhinitis oder chronischer idiopathischer Urtikaria mit 1,25 mg Levocetirizin zweimal täglich für 2 Wochen behandelt wurden
- Eine klinische Studie, in der 45 Kinder im Alter von 6 bis 11 Monaten mit allergischer Rhinitis oder chronischer idiopathischer Urtikaria mit 1,25 mg Levocetirizin einmal täglich für 2 Wochen behandelt wurden
- Eine langfristige Studie (18 Monate), in der 255 mit Levocetirizin behandelte atopische Patienten im Alter von 12 bis 24 Monaten eingeschlossen wurden. Das Sicherheitsprofil war ähnlich zu dem, welches in den kurzfristigen Studien an Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren beobachtet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Levocetirizin ist linear sowie dosis- und zeitunabhängig, wobei die interindividuelle Variabilität gering ist. Das pharmakokinetische Profil ist identisch bei Gabe von Levocetirizin in Form des einen Enantiomers oder als Cetirizin. 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 wird nach 2 Tagen erreicht. Die maximalen Konzentrationen nach einer Einmalgabe von 5 mg bzw. nach einer mehrtägigen Gabe von 1-mal täglich 5 mg 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 beim Menschen 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 zentralen Nervensystem. Levocetirizin ist zu 90 % an Plasmaproteine gebunden. Die Verteilung von Levocetirizin ist eingeschränkt und das Verteilungsvolumen 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 Taurin-Konjugation. Die Dealkylierung wird primär über CYP3A4 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 Halbwertszeit ist bei Kindern geringer. Die mittlere apparente Gesamtkörperclearance beträgt 0,63 ml/min/kg. Der Hauptausscheidungsweg von Levocetirizin und seiner Metaboliten ist die renale Ausscheidung mit durchschnittlich 85,4 % der eingenommenen Dosis. Mit den Faeces werden nur 12,9 % der Dosis ausgeschieden. Levocetirizin wird sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

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 der Kreatinin-Clearance angepasst werden. Bei Patienten mit anurischer terminaler Niereninsuffizienz ist die Gesamtkörperclearance verglichen mit Gesunden um etwa 80 % verringert. Im Verlauf einer 4-stündigen Standardhämodialyse werden < 10 % der Levocetirizinmenge aus dem Plasma entfernt.

Kinder und Jugendliche:

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 über 2-fach größer sind als für gesunde erwachsene Probanden in einer Cross-Studie Vergleich berichtet wurde. Die mittlere C_{max} betrug 450 ng/ml, und wurde bei einer mittleren Zeit von 1,2 Stunden erreicht, gewichtsnormalisiert, die Gesamtkörperclearance war 30 % größer, und die Eliminationshalbwertszeit in dieser pädiatrischen Population um 24 % kürzer als bei Erwachsenen. Es wurden keine expliziten pharmakokinetischen Studien bei pädiatrischen Patienten jünger als 6 Jahre durchgeführt. Eine

retrospektive populationspharmakokinetische Analyse wurde bei 324 Probanden (181 Kinder von 1 bis 5 Jahren, 18 Kinder von 6 bis 11 Jahren und 124 Erwachsene von 18 bis 55 Jahren), die einzelne oder mehrere Dosen von Levocetirizin im Bereich von 1,25 mg bis 30 mg erhalten haben, durchgeführt. 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 Population (> 65 Jahre und älter):

Für ältere Patienten liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Nach einmaliger täglicher wiederholter oraler Verabreichung von 30 mg Levocetirizin für 6 Tage an 9 älteren Probanden (65-74 Jahre) war die Gesamtkörper-Clearance ca. 33 % niedriger im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen. Es wurde gezeigt, dass die Ausscheidung von racemischem Cetirizin von der Nierenfunktion, und nicht vom Alter abhängt. Diese Feststellung würde auch für Levocetirizin zutreffen, da Levocetirizin und Cetirizin beide überwiegend im Urin ausgeschieden werden. Daher sollte die Levocetirizin Dosis bei älteren Patienten entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden.

Geschlecht:

Pharmakokinetische Ergebnisse für 77 Patienten (40 Männer, 37 Frauen) wurden auf mögliche geschlechtsspezifische Effekte hin ausgewertet. Die Halbwertszeit war bei Frauen ($7,08 \pm 1,72$ h) etwas kürzer als bei Männern ($8,62 \pm 1,84$ h); jedoch scheint die Körpergewicht-bereinigte orale Clearance bei Frauen ($0,67 \pm 0,16$ ml / min / kg) vergleichbar zu dem bei Männern ($0,59 \pm 0,12$ ml / min / kg) zu sein. Die gleichen täglichen Dosen und Dosierungsintervalle gelten für Männer und Frauen mit normaler Nierenfunktion.

Ethnische Abstammung:

Der Einfluss der ethnischen Abstammung auf Levocetirizin wurde nicht untersucht. Da Levocetirizin hauptsächlich renal ausgeschieden wird, und es keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der ethnischen Abstammung in einer Kreatinin-Clearance gibt, werden keine Änderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften von Levocetirizin hinsichtlich der ethnischen Abstammung erwartet. In der Kinetik des racemischen Cetirizin sind keine ethnischen Unterschiede beobachtet worden.

Leberfunktionsstörung:

Die Pharmakokinetik von Levocetirizin bei Probanden mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (hepatozelluläre, cholestatische und biliäre Zirrhose), denen 10 oder 20 mg der racemischen Verbindung Cetirizin als Einzeldosis gegeben wurde, wurde eine Erhöhung der Halbwertszeit von 50 % sowie eine 40%ige Abnahme der Clearance im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und 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
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Opadry Y-1-7000 bestehend aus:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

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

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen und PVC/PVdC – Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 10, 20, 21, 28, 30, 50, 90 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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestraße 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

84581.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Nov. 2012
Datum der Verlängerung der Zulassung: 30. Jun. 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig