

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 63,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, ovale Filmtablette. Die eine Seite der Tablette besitzt die Prägung „LC5“, die andere Seite der Tablette ist glatt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levocetirizin ist angezeigt:

- zur Linderung von nasalen und okulären Symptomen bei saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis
- zur Linderung von Symptomen bei chronischer idiopathischer Urtikaria

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 einer mäßig bis schwer eingeschränkten Nierenfunktion sollte die Dosis angepasst werden (siehe unter „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Dosisintervalle sind je nach Nierenfunktion individuell einzustellen (eGFR -*estimated Glomerular Filtration Rate* - geschätzte glomeruläre Filtrationsrate). Die Dosisanpassung sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden.

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

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

Dosisanpassung bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	eGFR (ml/min)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normale Nierenfunktion	≥ 90	1 Filmtablette einmal täglich
Leichte Nierenfunktionsstörung	60 - < 90	1 Filmtablette einmal täglich
Mäßige Nierenfunktionsstörung	30 - < 60	1 Filmtablette einmal alle 2 Tage
Schwere Nierenfunktionsstörung	15 - < 30 (nicht dialyse-pflichtig)	1 Filmtablette einmal alle 3 Tage
Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease, ESRD) - dialysepflichtige Patienten	< 15 (dialysepflichtig)	kontraindiziert

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis unter Berücksichtigung der renalen Clearance und des Körpergewichts individuell an den Patienten angepasst werden. Es gibt keine spezifischen Daten für Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit ausschließlich eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit gleichzeitig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist die Dosis anzupassen (siehe oben „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Kinder und Jugendliche

Kinder 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.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen. 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 werden für weniger als 4 Tage pro Woche oder für weniger als 4 Wochen im Jahr wahrgenommen) 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 werden für mehr als 4 Tage pro Woche oder für mehr als 4 Wochen im Jahr wahrgenommen) kann dem Patienten während der Kontaktzeit mit den Allergenen eine kontinuierliche Therapie vorgeschlagen werden.

Klinische Erfahrungen liegen für die Anwendung von Levocetirizin für den Behandlungszeitraum von mindestens 6 Monaten vor. Bei chronischer Urtikaria und chronisch allergischem Schnupfen liegen klinische Erfahrungen für Cetirizin (Racemat) 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.

Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, die eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter 15 ml/min haben und dialysepflichtig sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten, wenn *Levocetirizin-ratiopharm*[®] zusammen mit Alkohol eingenommen wird (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.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 zu verwenden.

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Levocetirizin wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt (auch keine Studien mit CYP3A4-Induktoren); in Studien mit dem Racemat Cetirizin wurde gezeigt, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen (mit Antipyrin, Azithromycin, Cimetidin, Diazepam, Erythromycin, Glipizid, Ketoconazol und Pseudoephedrin) 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 zweimal 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 Nahrungsaufnahme nicht vermindert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit herabgesetzt ist.

Bei empfindlichen Patienten kann die gleichzeitige Anwendung von Cetirizin oder Levocetirizin und Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Mitteln eine zusätzliche Verringerung der Wachsamkeit und eine Beeinträchtigung der Leistung verursachen.

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 sowie der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 Plazebo-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 Plazebo.

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. Plazebo:

Preferred Term (WHOART)	Plazebo (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 Plazebogabe (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 Plazebo angezeigt.

Systemorganklassen und Preferred Term	Plazebo (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 Plazebo angezeigt.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

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

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 ($\geq 1/1.000$ 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).

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: Konvulsion, Parästhesie, Schwindelgefühl, Synkope, Tremor, Geschmacksstörung

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Nicht bekannt: Vertigo

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration

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

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Nach Beendigung der Levocetirizin-Anwendung wurde über Pruritus berichtet.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 kann initial Agitiertheit und Ruhelosigkeit, gefolgt von Schläfrigkeit, auftreten.

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot gegen Levocetirizin.

Bei 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 wird durch eine Hämodialyse nicht wirksam entfernt.

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 wirksamer und selektiver, peripherer H₁-Rezeptorantagonist.

Bindungsstudien haben ergeben, dass Levocetirizin eine hohe Affinität zu humanen H₁-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 H₁-Rezeptoren mit einer Halbwertszeit von 115 ± 38 Minuten.

Die Rezeptorbesetzung von Levocetirizin betrug nach einmaliger Anwendung 90 % nach 4 Stunden und 57 % nach 24 Stunden.

In pharmakodynamischen Studien bei gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Levocetirizin in nur halber Dosierung von Cetirizin sowohl auf der Haut als auch in der Nase eine mit Cetirizin vergleichbare Wirkung hat.

Pharmakodynamische 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) 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.

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.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 linderten 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 1-mal täglich 5 mg Levocetirizin 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 verbesserte im Vergleich zu Placebo auch in höherem Maße die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand des Dermatology Life Quality Index beurteilt wurde.

Die chronisch idiopathische Urtikaria wurde als ein Modell für urtikarische Zustände untersucht. Da die Histaminfreisetzung ein ursächlicher Faktor für urtikarielle Erkrankungen ist, wird von Levocetirizin zusätzlich zur chronischen idiopathischen Urtikaria eine Wirksamkeit zur unterstützenden symptomatischen Linderung für andere urtikarielle Zustände erwartet.

Im EKG 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 2 placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten im Alter von 6-12 Jahren untersucht, die an saisonaler bzw. perennialer allergischer Rhinitis litten. In beiden Studien verbesserte Levocetirizin die Symptome und die gesundheitsbezogene 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 ist identisch bei Gabe von Levocetirizin in Form des einen Enantiomers oder als Cetirizin (Racemat). 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 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 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 zentralen Nervensystem.

Beim Menschen ist Levocetirizin zu 90 % an Plasmaproteine gebunden. Die Verteilung von Levocetirizin ist eingeschränkt und das Verteilungsvolumen beträgt 0,4 l/kg.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

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. Bei Kleinkindern ist die Halbwertszeit verkürzt. Die mittlere apparente Gesamtkörper-Clearance bei Erwachsenen 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 Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die apparente Körper-Clearance von Levocetirizin korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten daher die Dosierungsintervalle von Levocetirizin angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). 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 bis 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 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 körperrgewichtbezogene 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.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

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, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität 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.) (E 572)

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackungen

7 Filmtabletten
20 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

71228.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juni 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg wurde im Jahr 2007 eine Bioäquivalenzstudie an 20 Probanden durchgeführt.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Levocetirizin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg bzw. Xusal®:

	Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg (MW ± C.V.)	Xusal® (MW ± C.V.)
C_{\max} [ng/ml]	228,97 ± 19,4 %	217,79 ± 16,7 %
AUC_{0-t} [ng x h /ml]	1879,58 ± 16,4 %	1878,77 ± 15,6 %
$AUC_{0-\infty}$ [ng x h /ml]	1975,02 ± 17,2 %	1968,41 ± 15,7 %

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

C.V. Variationskoeffizient

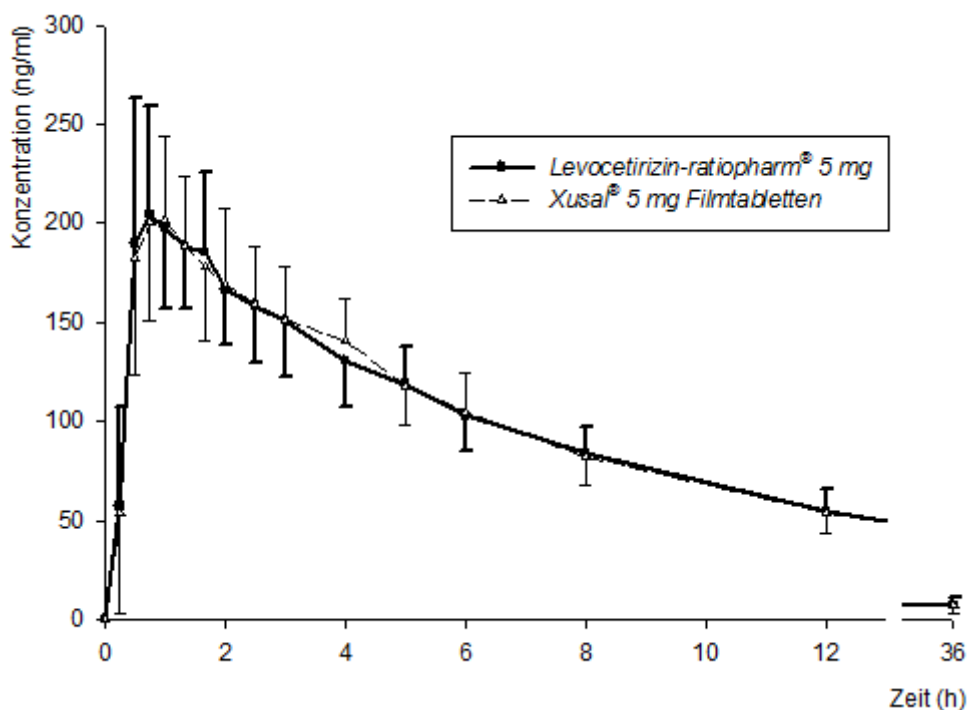


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levocetirizin nach Einmalgabe von 1 Tablette Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg bzw. Xusal®.

Levocetirizin-ratiopharm 5 mg Filmtabletten

ratiopharm**Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid**

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 100 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen C_{\max} , AUC_{0-t} und $AUC_{0-\infty}$ dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.