

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levocetirizin Actavis 5 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 5 mg Levocetirizin-Dihydrochlorid (entsprechend 4,2 mg Levocetirizin).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 64,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis fast weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „L9CZ“ auf der einen und „5“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Levocetirizin Actavis Filmtabletten werden angewendet zur symptomatischen Behandlung der allergischen 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 übliche Tagesdosis ist 5 mg (1 Filmtablette).

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe nachfolgend unter „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die Dosierungsintervalle je nach der Nierenfunktion individuell einzustellen. Die Dosisanpassung sollte gemäß der nachfolgenden Tabelle vorgenommen werden. Für die Anwendung der Dosistabelle ist eine Abschätzung der Kreatinin-Clearance (CL<sub>Cr</sub>) in ml/min erforderlich. Die Kreatinin-Clearance (ml/min) kann mit der folgenden Formel vom Serumkreatininwert (mg/dl) abgeleitet werden:

$$\text{CL}_{\text{Cr}} = \frac{140 - \text{Alter (Jahre)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \times \text{Körpergewicht (kg)} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

<b>Gruppe</b>	<b>Kreatinin-Clearance (ml/min)</b>	<b>Dosis und Häufigkeit der Einnahme</b>
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 Körpergewichtes des Patienten angepasst werden. Es liegen keine spezifischen Daten für Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit ausschließlich eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionseinschränkungen wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe oben unter „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

#### Kinder und Jugendliche

##### Kinder von 6 bis 12 Jahren

Die übliche Tagesdosis ist 5 mg (1 Filmtablette).

##### Kinder von 2 bis 6 Jahren

Bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren ist mit den Filmtabletten keine geeignete Dosisanpassung möglich. Es wird empfohlen, eine pädiatrische Darreichungsform von Levocetirizin anzuwenden.

#### **Art der Anwendung**

Die Filmtabletten sind als Ganzes gemeinsam zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Flüssigkeit einzunehmen. Es wird empfohlen, die Tagesdosis auf einmal einzunehmen.

#### 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 Levocetirizin Actavis 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.

Die Reaktionen auf Hauttests zum Nachweise 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

Bei Kindern unter 6 Jahren wird die Anwendung der Filmtabletten nicht empfohlen, da bei dieser Darreichungsform keine ausreichende Dosisanpassung möglich ist. Stattdessen sollte eine pädiatrische Zubereitung von Levocetirizin verwendet werden.

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien (einschl. Wechselwirkungen mit CYP3A4-Induktoren) durchgeführt. Für das Cetirizin-Razemat wurde jedoch in Studien gezeigt, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen (mit Antipyrin, Azithromycin, Cimetidin, Diazepam, Erythromycin, Glipizid, Ketoconazol, Phenazon und Pseudoephedrin) auftreten. Eine geringe Abnahme der Cetirizin-Clearance (16 %) wurde bei einer Studie mit wiederholter Gabe von Theophyllin (400 mg einmal täglich) beobachtet; dabei wurde die Verfügbarkeit von Theophyllin durch die gleichzeitige Verabreichung von Cetirizin nicht verändert.

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 Cetirizin-Gabe leicht (-11 %) verändert wurde.

Das Ausmaß der Resorption von Levocetirizin wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verringert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit abnimmt.

Bei empfindlichen Patienten könnte die gleichzeitige Gabe von Cetirizin oder Levocetirizin mit Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Mitteln zu einer zusätzlichen Verminderung der Wachsamkeit und zu einer verminderten Leistungsfähigkeit führen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Levocetirizin bei Schwangeren vor.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 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 oder der Fahrtüchtigkeit. Bei einigen Patienten können dennoch unter der Therapie mit Levocetirizin Somnolenz, Müdigkeit und Asthenie auftreten. Daher sollen Patienten, die Auto fahren, gefährliche Arbeit verrichten oder Maschinen bedienen, ihre individuelle Reaktion auf das Arzneimittel berücksichtigen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Klinische Studien

##### *Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

In Therapiestudien mit Männern und Frauen zwischen 12 und 71 Jahren trat bei 15,1 % der Patienten unter Levocetirizin 5 mg mindestens eine Nebenwirkung auf, verglichen mit 11,3 % in der Placebo-Gruppe. 91,6 % dieser unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt.

Unter 5 mg Levocetirizin lag die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen in Therapiestudien bei 1,0 % (9/935), unter Placebo bei 1,8 % (14/771).

An klinisch-therapeutischen Studien mit Levocetirizin nahmen insgesamt 935 Patienten teil, die das Arzneimittel in der empfohlenen Tagesdosis von 5 mg einnahmen. Aus diesen gepoolten Daten wurden die folgenden Nebenwirkungen unter Levocetirizin 5 mg bzw. Placebo mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % abgeleitet (häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ):

<b>Bezeichnung nach WHO-ART</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Levocetirizin 5 mg (n = 935)</b>
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 %)

Weitere, gelegentliche Nebenwirkungen (gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) wie Asthenie und Bauchschmerzen wurden beobachtet.

Nebenwirkungen im Sinne einer ZNS-Dämpfung, wie Somnolenz, Müdigkeit und Asthenie, traten unter Levocetirizin 5 mg (8,1 %) insgesamt häufiger auf als unter Placebo (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.

<b>Systemorganklassen und Preferred Term</b>	<b>Placebo (n = 83)</b>	<b>Levocetirizin (n = 159)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Diarrhö	0	3 (1,9%)
Erbrechen	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Obstipation	0	2 (1,3%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Somnolenz	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Schlafstörungen	0	2 (1,3%)

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.

<b>Preferred Term</b>	<b>Placebo (n = 240)</b>	<b>Levocetirizin 5 mg (n = 243)</b>
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 ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. Anaphylaxie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Nicht bekannt	Appetitsteigerung
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Aggression, Erregung, Halluzination, Depression, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken, Alpträume
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Nicht bekannt	Konvulsion, Parästhesie, Schwindelgefühl, Synkope, Tremor, Geschmacksstörung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Nicht bekannt	Vertigo
<b>Augenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration
<b>Herzerkrankungen</b>	

Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums</b>	
Nicht bekannt	Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Hepatitis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nicht bekannt	Dysurie, Harnretention
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Nicht bekannt	Angioneurotisches Ödem, fixes Arzneimittelexanthem, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Myalgie, Arthralgie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Nicht bekannt	Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
Nicht bekannt	Gewichtszunahme, abnorme Leberfunktionstests

#### Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Nach Abbruch der Levocetirizin-Anwendung wurde über Pruritus berichtet.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

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

### Maßnahmen bei Überdosierung

Für Levocetirizin ist kein spezifisches Antidot 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: R06AE09

### Wirkmechanismus

Levocetirizin, das (R)-Enantiomer von Cetirizin, ist ein potenter, selektiver Antagonist an peripheren H1-Rezeptoren.

Bindungsstudien zeigten, dass Levocetirizin eine hohe Affinität zu humanen H1-Rezeptoren hat ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). Die Affinität von Levocetirizin ist damit doppelt so hoch wie die von Cetirizin ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). Levocetirizin dissoziiert von den H1-Rezeptoren mit einer Halbwertszeit von  $115 \pm 38 \text{ min}$ . Nach Einmalgabe zeigt Levocetirizin eine Rezeptorbesetzung von 90 % nach 4 Stunden und 57 % nach 24 Stunden.

In pharmakodynamischen Studien an gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Levocetirizin bei halb so hoher Dosierung eine vergleichbare Wirksamkeit an der Haut hat wie Cetirizin.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Aktivität von Levocetirizin wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht:

Die Ergebnisse einer Vergleichsstudie mit 5 mg Levocetirizin, 5 mg Desloratadin und Placebo im Hinblick auf die Bildung von histamininduzierten Quaddeln und Rötungen («wheal and flare») zeigten signifikant geringere Hautreaktionen unter Levocetirizin als unter Desloratadin oder Placebo ( $p < 0,001$ ). Diese Wirkung war in den ersten 12 Stunden am ausgeprägtesten und hielt 24 Stunden an.

Der Wirkungseintritt von 5 mg Levocetirizin bei polleninduzierten Symptomen erfolgte in placebokontrollierten Studien mit einer Allergenprovokationskammer eine Stunde nach der Einnahme des Arzneimittels.

*In-vitro*-Studien (Boyden-Kammer und Zellschichttechnik) zeigten, dass Levocetirizin die eotaxininduzierte transendotheliale Migration von Eosinophilen sowohl bei dermalen als auch bei pulmonalen Zellen inhibiert. In einer experimentellen Studie zur Pharmakodynamik *in vivo* (Allergie-Testkammer) zeigten sich bei 14 erwachsenen Patienten in den ersten 6 Stunden einer polleninduzierten Reaktion drei wesentliche inhibitorische Wirkungen unter Levocetirizin im Vergleich zu Placebo: Hemmung der VCAM-1-Freisetzung, Modulation der vaskulären Permeabilität und Abnahme der Eosinophilen-Rekrutierung.

#### 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 mit 166 Patienten mit chronischer idiopathischer Urtikaria wurden 85 Patienten über 6 Wochen mit Placebo und 81 Patienten mit  $1 \times 5 \text{ mg/d}$  Levocetirizin behandelt. Die Behandlung mit Levocetirizin führte im Vergleich zu Placebo bereits in der ersten Woche sowie auch über den gesamten Behandlungszeitraum zu einer signifikanten Abnahme des Schweregrads des Pruritus. Levocetirizin bewirkte gegenüber Placebo auch eine stärkere Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die nach dem Dermatology Life Quality Index beurteilt wurde.

Die chronische idiopathische Urtikaria wurde als Modell für die urtikariellen Erkrankungen untersucht. Da den urtikariellen Erkrankungen allgemein eine Histaminfreisetzung als ursächlicher Faktor zugrunde liegt, ist zu erwarten, dass Levocetirizin die Symptome auch anderer urtikarieller Erkrankungen als der chronischen idiopathischen Urtikaria wirksam lindert.

Im EKG zeigte sich keine relevante Wirkung von Levocetirizin auf das QT-Intervall.

### 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 und dosis- und zeitunabhängig, wobei die interindividuelle Variabilität gering ist. Das pharmakokinetische Profil bei Verabreichung des reinen Enantiomers entspricht dem von Cetirizin. Im Verlauf der Resorption und Elimination tritt keine chirale Inversion auf.

### Resorption

Levocetirizin wird nach oraler Applikation schnell und umfassend resorbiert. Bei Erwachsenen werden maximale Plasmakonzentrationen 0,9 Stunden nach Einnahme erreicht. Der Steady-State-Plasmaspiegel wird nach 2 Tagen erreicht. Die maximalen Konzentrationen liegen typischerweise um 270 ng/ml nach einer Einmalgabe bzw. um 308 ng/ml nach wiederholter Gabe von 5 mg Levocetirizin. Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert, obwohl die Plasmaspitzenkonzentration vermindert ist und verzögert erreicht wird.

### Verteilung

Zur Verteilung von Levocetirizin im menschlichen Gewebe sowie zur Passage der Blut-Hirn-Schranke liegen keine Daten vor. Bei Ratten und Hunden wurden die höchsten Gewebekonzentrationen in Leber und Nieren, die niedrigste im ZNS gefunden.

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

### Biotransformation



Beim Menschen werden weniger als 14 % der Levocetirizin-Dosis metabolisiert, weshalb davon auszugehen ist, dass Unterschiede aufgrund genetischer Polymorphismen oder gleichzeitiger Einnahme von Enzyminhibitoren vernachlässigbar sind. Zu den Metabolisierungswegen gehören die aromatische Oxidation, N- und O-Dealkylierung und Taurinkonjugation. Die Dealkylierung wird primär über das Enzym CYP 3A4 vermittelt, während an der aromatischen Oxidation mehrere und/oder nicht identifizierte CYP-Isoformen beteiligt sind. Levocetirizin hat selbst in Konzentrationen, die weit über den nach einer oralen Dosis von 5 mg erreichten Spitzenspiegeln liegen, keine Wirkung auf die Aktivität der CYP-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4.

Da Levocetirizin nur zu einem geringen Teil metabolisiert wird und kein Potenzial zur Enzyminhibition besitzt, sind Wechselwirkungen mit anderen Substanzen in jeglicher Richtung unwahrscheinlich.

#### Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt  $7,9 \pm 1,9$  Stunden. Bei Kleinkindern ist die Halbwertszeit verkürzt. Die mittlere apparente Gesamtkörperclearance bei Erwachsenen beträgt 0,63 ml/min/kg. Die renale Elimination ist der Hauptausscheidungsweg für Levocetirizin und seine Metabolite und 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.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

#### 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 der Kreatinin-Clearance eingestellt werden. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Anurie ist die Gesamtkörperclearance verglichen mit Gesunden um etwa 80 % verringert. Im Verlauf einer 4-stündigen Standardhämodialyse wurden <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 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 körpereigenschaftsbezogene 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 rasserelevanten Unterschiede bei der Kreatininclearance 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.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität 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

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat (E572)

#### Überzug

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
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**

PVC/PVDC: Aluminium-Blisterpackungen oder oPA/Al/PVC: Aluminium-Blisterpackungen

### Packungsgrößen:

Blisterpackungen mit 1, 2, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 oder 120 Filmtabletten.

Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76 – 78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-28464

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.07.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.09.2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

10.2019

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei, apothekenpflichtig