

Levocetirizin TAD® 5 mg Filmtablette

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levocetirizin TAD® 5 mg Filmtablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 5 mg Levocetirizindihydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

88,63 mg Lactose / Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (einschließlich persistierender allergischer Rhinitis) und Urtikaria bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (siehe unten „Nierenfunktionsstörung“) sollte die Dosis angepasst werden.

Nierenfunktionsstörung:

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

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	eGFR (ml/min)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normale Nierenfunktion	≥ 90	1 Filmtablette täglich
Leichte Niereninsuffizienz	60 – < 90	1 Filmtablette täglich
Mäßige Niereninsuffizienz	30 – < 60	1 Filmtablette alle 2 Tage
Schwere Niereninsuffizienz	15 – < 30 (nicht dialysepflichtig)	1 Filmtablette alle 3 Tage
Terminale Niereninsuffizienz	< 15 (dialysepflichtig)	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.

Leberfunktionsstörung:

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

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 Filmtablette sollte unzerkaut mit Flüssigkeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. 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 Levocetirizin, 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 TAD 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 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

Levocetirizin TAD® 5 mg Filmtablette

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.

Dieses Arzneimittel enthält 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

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 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 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 und der Fahrtüchtigkeit. Allerdings kann bei einigen Patienten unter der Therapie mit Levocetirizin 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

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 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 abbrachen, 1,0 % (9/935) unter 5 mg Levocetirizin und 1,8 % (14/771) unter Placebo.

An klinisch therapeutischen Studien mit Levocetirizin nahmen 935 Patienten teil, die das Arzneimittel in der empfohlenen Tagesdosis von 5 mg einnahmen. Bei Zusammenfassung dieser Daten ergab sich folgende Inzidenz von Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % (häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$) unter 5 mg Levocetirizin bzw. Placebo:

Preferred Term (WHOART)	Placebo (n = 771)	5 mg Levocetirizin (n = 935)
Kopfschmerzen	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolenz	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Mundtrockenheit	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Müdigkeit	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Weiterhin wurde gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) das Auftreten von Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit und Bauchschmerzen beobachtet.

Sedierende Nebenwirkungen wie Somnolenz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit tra-

ten danach unter 5 mg Levocetirizin insgesamt häufiger (8,1 %) auf als unter Placebogabe (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.

Levocetirizin TAD® 5 mg Filmtablette

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 Nebenwir-

kungshäufigkeiten wurden mit einer Inzidenzrate von 1 % oder größer unter Levocetirizin oder Plazebo angezeigt.

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

Wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 dargestellt, ist zu beachten, dass, auch wenn die in diesem Abschnitt dargestellten klinischen Daten für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren vorliegen, keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, um die Verabreichung des Produkts an Säuglinge und Kleinkinder im Alter von weniger als 2 Jahren zu unterstützen.

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).

	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems:	Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen	Aggression, Erregung, Halluzinationen, Depression, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Konvulsion, Parästhesie, Schwindelgefühl, Synkope, Tremor, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioneurotisches Ödem, fixes Arzneimittelexanthem, Pruritus, Rash, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme
Untersuchungen	Gewichtszunahme, abnorme Leberfunktionstests

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen
Nach Beendigung 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

Levocetirizin TAD® 5 mg Filmtablette

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.

Maßnahmen bei Überdosierung.

Für Levocetirizin ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt.

Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische oder unterstützende Behandlung empfohlen. Eine Magenspülung kann in Betracht gezogen werden, sofern die Einnahme des Arzneimittels noch nicht lange zurückliegt. Levocetirizin ist nur unvollständig dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Systemische Antihistaminika des Respiratorssystems, Piperazinderivate

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 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 $115 \pm 38 \text{ min}$.

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 5mg, Desloratadin 5mg 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 auftraten: 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, Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis oder persistierender allergischer Rhinitis nachgewiesen. Es wurde gezeigt, dass Levocetirizin die Symptome der allergischen Rhinitis, in einigen Studien einschließlich der nasalen Obstruktion, signifikant verbessert.

In einer 6-monatigen klinischen Studie bei 551 erwachsenen Patienten (von denen 276 mit Levocetirizin behandelt wurden) mit persistierender allergischer Rhinitis (Symptome an 4 Tagen pro Woche über mindestens 4 aufeinander folgende Wochen) sowie Hausstaubmilben- und Gräserpollensensibilisierung wurde gezeigt, dass 5 mg Levocetirizin die Gesamtsymptomatik der allergischen Rhinitis über die ganze Studiendauer klinisch und statistisch signifikant besser linderte als Placebo. Eine Tachyphylaxie wurde nicht beobachtet. Während der gesamten Studiendauer verbesserte Levocetirizin signifikant die Lebensqualität der Patienten.

In einer placebokontrollierten klinischen Studie bei 166 Patienten mit chronischer idiopathischer Urtikaria wurden 85 Patienten mit Placebo und 81 Patienten mit Levocetirizin 5 mg einmal täglich 6 Wochen lang behandelt. Die Behandlung mit Levocetirizin

führte zu einem signifikanten Rückgang des Juckreizschweregrades in der ersten Woche und über die gesamte Behandlungsdauer im Vergleich zu Placebo. Levocetirizin führte im Vergleich zu Placebo auch zu einer größeren Verbesserung bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand des Dermatology Life Quality Index beurteilt wurde.

Die chronisch idiopathische Urtikaria wurde als ein Modell für urtikarische Zustände untersucht. Die Histaminfreisetzung ist ein ursächlicher Faktor für urtikarielle Erkrankungen. Zusätzlich zur chronischen idiopathischen Urtikaria wird Levocetirizin als wirksam zur unterstützenden symptomatischen Linderung für andere urtikarielle Zustände betrachtet.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levocetirizin Tabletten bei Kindern wurde in zwei placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren untersucht, die an saisonaler bzw. 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

Levocetirizin TAD® 5 mg Filmtablette

zwischen 1 und 5 Jahren durchgeführt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Levocetirizin ist linear sowie dosis- und zeitunabhängig, wobei die interindividuelle Variabilität gering ist. Das pharmakokinetische Profil von Levocetirizin ([R]-Enantiomer von Cetirizin) ist mit dem von Cetirizin (Razemat) identisch. Im Verlauf der Resorption und Elimination tritt keine chirale Inversion auf.

Resorption

Levocetirizin wird nach oraler Applikation schnell und umfassend resorbiert. 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 mehr-tägigen 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. Bei Kleinkindern ist die Halbwertszeit verkürzt. 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.

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 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

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 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 324 Patienten (181 Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren, 18 Kinder 6 bis 11 Jahre alt und 124 Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren) durchgeführt, die Einfach- oder Mehrfachdosen von Levocetirizin in Höhe von 1,25 mg bis hin zu 30 mg erhalten hatten. Die Ergebnisse dieser Analyse deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen bei Anwendung von einmal täglich 1,25 mg bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 5 Jahren vergleichbar mit denen von Erwachsenen sind, die 5 mg Levocetirizin pro Tag erhalten hatten.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Bei einer einmal täglich wiederholten Gabe von 30

mg Levocetirizin über einen Zeitraum von 6 Tagen an 9 älteren Patienten (65 bis 74 Jahre) war die Gesamtkörperclearance um etwa 33 % geringer im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen. Die Disposition von racemischem Cetirizin war stärker abhängig von der Nierenfunktion als vom Alter. Dieses Ergebnis gilt auch für Levocetirizin, da sowohl Levocetirizin als auch Cetirizin überwiegend über den Urin ausgeschieden werden. Daher sollte bei älteren Patienten die Dosierung von Levocetirizin entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Ergebnisse von 77 Patienten (40 Männer, 37 Frauen) wurden auf mögliche geschlechtsspezifische Effekte hin ausgewertet. Die Halbwertszeit war bei Frauen ($7,08 \pm 1,72$ Stunden) geringfügig kürzer als bei Männern ($8,62 \pm 1,84$ Stunden); dennoch erscheint die körpertgewichtsbezogene 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

Ein rassenspezifischer Effekt 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 Rasse erwartet. Rasserelevante Kinetikunterschiede 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.

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, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum

Levocetirizin TAD® 5 mg Filmtablette

kanzerogenen Potential 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
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (PVC/PVDC/Aluminium) mit 7 oder 10 Tabletten in einer Faltschachtel.

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 und 100 Filmtabletten.

Blister (OPA/Aluminium/PVC/ Aluminium) mit 7 oder 10 Tabletten in einer Faltschachtel.

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 und 100 Filmtabletten.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Telefon: (04721) 606-0
Telefax: (04721) 606-333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84473.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

02. Dezember 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

03. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

11.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig