# Levocetirizin Genericon 5 mg-Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Levocetirizindihydrochlorid

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

***Sonstiger Bestandteil:*** Jede Filmtablette enthält 64,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtabletten.

Weiße bis fast weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit den Prägungen ‚L9CZ' auf einer und ‚5' auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der chronischen idiopathischen Urtikaria.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Filmtablette muss unzerkaut, unzerteilt und als Ganzes mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme von Levocetirizin Genericon kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Es wird empfohlen, die Tagesdosis auf einmal einzunehmen.

***Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:***

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

***Ältere Patienten:***

Bei älteren Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

***Kinder von 6 bis 12 Jahren:***

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 mg (1 Filmtablette).

***Kinder von 2 bis 6 Jahren:***

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.

Für Säuglinge und Kleinkinder bis 2 Jahren wird die Anwendung von Levocetirizin auf Grund fehlender Daten nicht empfohlen. (Siehe Abschnitt 4.4)

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:***

Die Dosisintervalle sind je nach Nierenfunktion individuell einzustellen. Die Dosisanpassung sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

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

***Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:***

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

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

***Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:***

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Levocetirizin, andere Piperazinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Kinder unter 6 Jahren wird die Anwendung von Levocetirizin nicht empfohlen, da mit den im Handel befindlichen Filmtabletten keine geeignete Dosisanpassung möglich ist.
Für Säuglinge und Kleinkinder bis 2 Jahren wird die Anwendung von Levocetirizin nicht empfohlen.
Vorsicht ist geboten, wenn Levocetirizin Genericon zusammen mit Alkohol eingenommen wird (siehe Wechselwirkungen).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Levocetirizin wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt (auch keine Studien mit CYP3A4-Induktoren); in Studien mit dem Razemat Cetirizin wurde gezeigt, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen (mit 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-Verabreichung nicht verändert wurde.
Das Ausmaß der Resorption von Levocetirizin wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verringert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit abnimmt.
Bei empfindlichen Patienten könnte die gleichzeitige Verabreichung von Cetirizin oder Levocetirizin und Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben, obwohl für das Razemat Cetirizin gezeigt wurde, dass die Wirkung von Alkohol nicht verstärkt wird.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Levocetirizin liegen keine klinischen Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Bei der Verschreibung an Schwangere oder Stillende ist Vorsicht geboten.

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

Vergleichende klinische Studien ergaben für Levocetirizin in der empfohlenen Dosierung keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, des Reaktionsvermögens und der Fahrtüchtigkeit. Allerdings können bei einigen Patienten unter der Therapie mit Levocetirizin Somnolenz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten.
Daher sollen Patienten, die Auto fahren, potenziell gefährliche Tätigkeiten ausüben oder Maschinen bedienen, die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel berücksichtigen.

## 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien bei Frauen und Männern im Alter von 12 – 71 Jahren traten bei 15,1% der Patienten der Levocetirizin 5 mg-Gruppe Nebenwirkungen auf, verglichen mit 11,3% in der Placebo-Gruppe. 91,6% dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig.
In klinischen Studien betrug der Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Wirkungen die Studie frühzeitig 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: >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 (>1/1000, <1/100) das Auftreten von Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit und Bauchschmerzen beobachtet. Sedierende Nebenwirkungen wie Somnolenz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit traten danach unter 5 mg Levocetirizin insgesamt häufiger (8,1%) auf als unter Placebo (3,1%).
Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien berichtet wurden, sind in der Zeit nach der Zulassung sehr selten die nachfolgend genannten Nebenwirkungen berichtet worden:
***Untersuchungen:*** Gewichtszunahme, abnorme Leberfunktionstests
***Herzerkrankungen:*** Palpitationen
***Erkrankungen des Nervensystems:*** Konvulsion
***Augenerkrankungen:*** Sehstörungen
***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*** Dyspnoe

***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:*** Übelkeit
***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*** Angioneurotisches Ödem, immer an derselben Stelle wiederkehrendes Arzneimittelexanthem, Pruritus, Rash, Urtikaria
***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:*** Myalgie
***Erkrankungen des Immunsystems:*** Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie
***Leber- und Gallenerkrankungen:*** Hepatitis
***Psychiatrische Erkrankungen:*** Aggression, Erregung
***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:
***Österreich***
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

***a) Symptome***
Symptome einer Überdosierung können bei Erwachsenen Schläfrigkeit umfassen, bei Kindern initial 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, Piperazinderivate
ATC-Code: R06A E09
Levocetirizin, das (R)-Enantiomer von Cetirizin, ist ein potenter, selektiver, peripherer H1-Rezeptoranta-gonist. Bindungsstudien haben ergeben, dass Levocetirizin eine hohe Affinität zu humanen H1- Rezeptoren hat (Ki = 3,2 nmol/l). Die Affinität von Levocetirizin ist damit doppelt so hoch wie die von Cetirizin (Ki = 6,3 nmol/l). Levocetirizin dissoziiert von den H1-Rezeptoren mit einer Halbwertszeit von 115 ± 38 min. Die Rezeptorbesetzung von Levocetirizin betrug nach einmaliger Anwendung 90% nach 4 Stunden und 57% nach 24 Stunden.
In pharmakodynamischen Studien bei gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Levocetirizin in nur halber Dosierung von Cetirizin sowohl auf der Haut als auch in der Nase eine mit Cetirizin vergleichbare Wirkung hat.
Die pharmakodynamische Aktivität von Levocetirizin wurde in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht:
In einer Vergleichsstudie zu den Wirkungen von Levocetirizin 5 mg, Desloratadin 5 mg und Placebo auf die histamininduzierte Erythem- und Quaddelbildung führte die Levocetirizin-Therapie im Vergleich zu Placebo und Desloratadin zu einer signifikant reduzierten Erythem- und Quaddelbildung, die in den ersten 12 Stunden am ausgeprägtesten war und 24 Stunden lang anhielt ($p<0,001$).
In 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.
Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:
5 mg Levocetirizin reduzieren in vergleichbarem Ausmaß wie 10 mg Cetirizin die histamininduzierte Erythem- und Quaddelbildung. Wie für Cetirizin ist die Wirkung auf die histamininduzierten Hautreaktionen nicht phasengleich mit den Plasmakonzentrationen.
Im EKG wurden keine relevanten Auswirkungen von Levocetirizin auf das QT-Intervall beobachtet.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Levocetirizin ist linear sowie dosis- und zeitunabhängig, wobei die interindividuelle Variabilität gering ist. Das pharmakokinetische Profil 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 mehrtägigen Gabe von 5 mg/d betragen 270 ng/ml bzw. 308 ng/ml. Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert, die maximale Plasmakonzentration wird aber hierdurch reduziert und erst verzögert erreicht.

***Verteilung:***

Zur Verteilung von Levocetirizin im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor, auch nicht zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke. Bei Ratten und Hunden wurden die höchsten Gewebespiegel in Leber und Nieren gefunden, die niedrigsten im ZNS-Kompartiment. Levocetirizin ist zu 90% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen ist restriktiv und beträgt 0,4 l/kg.

***Biotransformation:***

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

Da Levocetirizin nur zu einem geringen Teil metabolisiert wird und zu keiner Enzyminhibition führt, sind Wechselwirkungen mit anderen Substanzen unwahrscheinlich.

***Elimination:***

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7,9 ± 1,9 Stunden. Die mittlere apparente Gesamtkörperclearance beträgt 0,63 ml/min/kg. Die renale Ausscheidung von Levocetirizin und seinen Metaboliten beträgt durchschnittlich 85,4% der eingenommenen Dosis. Mit den Fäzes werden nur 12,9% der Dosis ausgeschieden. Levocetirizin wird sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden.

***Eingeschränkte Nierenfunktion:***

Die apparente Körperclearance von Levocetirizin korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten daher die Dosisintervalle von Levocetirizin, basierend auf 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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

***Tablettenkern:***

64,0 mg Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (E572).

***Filmüberzug:***

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 Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen aus PVC/PVDC: Al

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
8054 Graz, Österreich
E-Mail: genericon@genericon.at

**8. Zulassungsnummer**

1–28309

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

26. Juni 2009.

**10. Stand der Information**

März 2014.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig.