

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cetirizin AL direkt
10 mg Lutschtablette, gepresst
Cetirizindihydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Lutschtablette, gepresst enthält 10 mg Cetirizindihydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Lutschtablette, gepresst enthält 260,00 mg Betadex (E459) und 5,96 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lutschtablette, gepresst
Runde, weiße bis fast weiße Lutschtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren:

- zur Linderung von nasalen und okularen Symptomen bei saisonaler und perennierender allergischer Rhinitis,
- zur Linderung von Symptomen bei chronischer idiopathischer Urtikaria.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
10 mg 1-mal täglich (entsprechend 1 Lutschtablette).

Ältere Patienten

Die Daten deuten nicht darauf hin, dass die Dosis bei älteren Menschen – soweit die Nierenfunktion unauffällig ist – reduziert werden muss.

Mittelschwere bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion

Daten, die das Wirksamkeits-/Sicherheits-Verhältnis belegen, liegen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht vor. Da Cetirizin hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.2), muss in Fällen, in denen keine alternative Behandlung angewendet werden kann, das Dosisintervall individuell der Nierenfunktion entsprechend angepasst werden. Die Dosisanpassung sollte gemäß der Tabelle 1 vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CL_{cr}) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CL_{cr} in ml/min kann aus der Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit ausschließlich eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 1: Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Nierenfunktion	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	10 mg 1-mal täglich
Leicht eingeschränkt	50 – 79	10 mg 1-mal täglich
Mäßig eingeschränkt	30 – 49	5 mg 1-mal täglich
Stark eingeschränkt	< 30	5 mg 1-mal alle 2 Tage
Terminale Niereninsuffizienz – dialysepflichtige Patienten	< 10	Kontraindiziert

Gleichzeitig eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird empfohlen (siehe zuvor: Mittelschwere bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion).

Kinder und Jugendliche

Kinder von 6 bis 12 Jahren

5 mg 2-mal täglich (entsprechend ½ Lutschtablette 2-mal täglich).

Bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis unter Berücksichtigung der renalen Clearance, des Alters und des Körpergewichts individuell an den Patienten angepasst werden.

Art der Anwendung

Die Lutschtabletten sollten gelutscht werden, bis sie sich aufgelöst haben. Sie können mit oder ohne Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Hydroxyzin oder andere Piperazin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei therapeutischen Dosierungen wurden im Zusammenhang mit Alkohol (bei einem Alkoholblutspiegel von 0,5 g/l) keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen festgestellt. Dennoch ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Prädisposition für Harnverhalt (z.B. Läsion des Rückenmarks, Prostatahyperplasie), da Cetirizin das Risiko eines Harnverhaltes erhöhen kann.

Vorsicht ist bei Patienten mit Epilepsie und bei Patienten mit Krampftendenz angezeigt.

Haut-Allergietests werden durch Antihistaminika gehemmt. Daher ist eine Auswaschphase von 3 Tagen vor der Durchführung eines Allergietests erforderlich.

Pruritus und/oder Urtikaria können bei Beendigung der Behandlung mit Cetirizin auftreten, selbst wenn diese Symptome vor Behandlungsbeginn nicht vorhanden waren. In manchen Fällen können die Symptome so stark sein, dass die Behandlung wieder aufgenommen werden muss. Die Symptome sollten abklingen, sobald die Behandlung wieder aufgenommen wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung der Lutschtabletten ist bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da diese Formulierung keine geeignete Dosisanpassung ermöglicht.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Lutschtablette.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf Grund der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und des Verträglichkeitsprofils von Cetirizin sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten. Tatsächlich wurden weder pharmakodynamische noch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen in durchgeführten Interaktionsstudien berichtet, insbesondere nicht mit Pseudoephedrin und Theophyllin (400 mg/Tag).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Cetirizin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung schließen. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Cetirizin geht in die Muttermilch über, wobei die Konzentrationen 25% bis 90% der im Plasma gemessenen Konzentrationen entsprechen, abhängig vom Zeitpunkt der Blutentnahme nach der Einnahme. Daher ist bei Anwendung von Cetirizin während der Stillzeit Vorsicht geboten.

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

Objektive Messungen der Fahrtüchtigkeit, Schlaflatenz und Leistung am Fließband haben bei der empfohlenen Dosis von 10 mg Cetirizin keine klinisch relevanten Wirkungen gezeigt. Daher sollten Patienten, die Auto fahren wollen, ohne sicheren Halt arbeiten oder Maschinen bedienen, die empfohlene Dosis nicht überschreiten und die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel abwarten. Bei empfindlichen Patienten kann die gleich-

zeitige Einnahme mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln zu einer zusätzlichen Reduktion der Aufmerksamkeit und einer Leistungsbeeinträchtigung führen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Cetirizin in der empfohlenen Dosis nur geringe Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem hat, einschließlich Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen. In einigen Fällen wurde eine paradoxe Stimulierung des zentralen Nervensystems beobachtet.

Obwohl Cetirizin ein selektiver peripherer H₁-Rezeptorantagonist und relativ frei von anticholinergen Wirkungen ist, wurden Einzelfälle von Miktionsbeschwerden, Akkommodationsstörungen der Augen und Mundtrockenheit gemeldet.

Es wurden Fälle von abnormer Leberfunktion mit erhöhten Leberenzymen sowie erhöhten Bilirubinwerten berichtet. In den meisten Fällen kam es nach Beendigung der Cetirizindihydrochlorid-Behandlung zu einem spontanen Rückgang dieser Erscheinungen.

Klinische Studien

Sicherheitsdaten liegen für mehr als 3200 Probanden vor, bei denen Cetirizin angewendet wurde und die an doppelblinden kontrollierten klinischen Studien zum Vergleich von Cetirizin mit Placebo oder anderen Antihistaminika in der empfohlenen Dosis (10 mg Cetirizin täglich) teilnahmen. Bei Zusammenfassung dieser Daten wurde in den Placebo-kontrollierten Studien die folgende Inzidenz von Nebenwirkungen für Cetirizin 10 mg mit einer Häufigkeit von 1,0% oder mehr berichtet:

Siehe Tabelle 2

Obwohl statistisch mit größerer Häufigkeit als unter Placebo aufgetreten, war Schläfrigkeit in den meisten Fällen leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Wie auch in anderen Studien haben objektive Untersuchungen nachgewiesen, dass mit der empfohlenen Tagesdosis bei gesunden jungen Probanden die normalen Alltagstätigkeiten unbeeinträchtigt bleiben.

Unerwünschte Reaktionen mit Häufigkeiten von 1% oder mehr bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren in Placebo-kontrollierten klinischen Studien waren:

Siehe Tabelle 3

Erfahrungen seit Markteinführung

Neben den Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien gemeldet wurden und oben aufgeführt sind, wurde über folgende Nebenwirkungen seit Markteinführung berichtet.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden gemäß MedDRA Systemorganklassen und geschätzten Häufigkeitsangaben, die auf Erfahrungen seit der Markteinführung basieren, eingeordnet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf

Tabelle 2

Nebenwirkung (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3.260)	Placebo (n = 3.061)
Körper als Ganzes – allgemeine Störungen: Müdigkeit	1,63%	0,95%
Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems: Schwindel Kopfschmerzen	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Abdominalschmerzen Mundtrockenheit Übelkeit	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
Psychiatrische Erkrankungen: Schläfrigkeit	9,63%	5,00%
Erkrankungen der Atemwege: Pharyngitis	1,29%	1,34%

Tabelle 3

Nebenwirkung (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Diarrhö	1,0%	0,6%
Psychiatrische Erkrankungen: Schläfrigkeit	1,8%	1,4%
Erkrankungen der Atemwege: Rhinitis	1,4%	1,1%
Körper als Ganzes – allgemeine Störungen: Müdigkeit	1,0%	0,3%

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit.
Sehr selten: anaphylaktischer Schock.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: gesteigerter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Agitiertheit.
Selten: Aggression, Verwirrtheit, Depression, Halluzinationen, Schlaflosigkeit.
Sehr selten: Tics.
Nicht bekannt: Suizidgedanken, Alpträume.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesie.
Selten: Konvulsionen.
Sehr selten: Dysgeusie, Synkope, Tremor, Dystonie, Dyskinesie.
Nicht bekannt: Amnesie, Verschlechterung des Erinnerungsvermögens.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Vertigo.

Herzkrankungen

Selten: Tachykardie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gelegentlich: Diarrhö.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: auffällige Leberfunktion (erhöhte Werte für Transaminasen, alkalische Phosphatase, γ-GT und Bilirubin).
Nicht bekannt: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag.
Selten: Urtikaria.
Sehr selten: Quincke-Ödem, fixes Arzneimittelexanthem.
Nicht bekannt: akut generalisiertes, pustulöses Exanthem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Dysurie, Enuresis.
Nicht bekannt: Harnverhalt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein.
Selten: Ödeme.

Untersuchungen

Selten: Gewichtszunahme.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach Absetzen von Cetirizin wurde von Pruritus (intensiver Juckreiz) und/oder Urtikaria berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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-Ver-

hältnisses 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

Die Symptome, die nach einer Cetirizin-Überdosierung beobachtet wurden, stehen meist in Zusammenhang mit ZNS-Wirkungen oder Wirkungen, die auf einen anticholinergen Effekt deuten könnten.

Nach Einnahme von mindestens dem Fünffachen der empfohlenen Tagesdosis wurden als Nebenwirkungen gemeldet: Verwirrtheit, Diarrhö, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Mydriasis, Pruritus, Ruhelosigkeit, Sedierung, Schläfrigkeit, Stupor, Tachykardie, Tremor und Harnretention.

Behandlung

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot gegen Cetirizin.

Bei einer Überdosierung wird eine symptomatische oder unterstützende Behandlung empfohlen. Kurze Zeit nach Auftreten einer Überdosierung kann auch eine Magenspülung erwogen werden. Cetirizin wird durch eine Dialyse nur unvollständig entfernt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Piperazin-Derivate, Cetirizin.
ATC-Code: R06A E07.

Cetirizin, beim Menschen ein Metabolit von Hydroxyzin, ist ein wirksamer und selektiv peripherer H₁-Rezeptorantagonist. *In-vitro*-Rezeptorbindungsstudien haben keine messbare Affinität zu anderen als den H₁-Rezeptoren ergeben.

Zusätzlich zu seinen antihistaminischen Wirkungen wurden für Cetirizin antiallergische Aktivitäten beobachtet: Eine Dosis von 10 mg 1- oder 2-mal täglich hemmt die späte Rekrutierungsphase von Eosinophilen in der Haut und Bindehaut von atopischen Personen nach Allergenexposition.

In Studien an gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Cetirizin in Dosierungen von 5 und 10 mg die Quaddel- und Erythembildung stark hemmt, die durch sehr hohe in die Haut eingebrachte Konzentrationen von Histamin provoziert wurde. Ein Zusammenhang zur Wirksamkeit konnte jedoch nicht hergestellt werden.

In einer 35-tägigen Studie an Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren wurde keine Gewöhnung an die antihistaminische Wirkung (Unterdrückung der Quaddel- und Erythembildung) von Cetirizin festgestellt. Wenn eine Behandlung mit Cetirizin nach wiederholter Gabe abgesetzt wird, erlangt die Haut die normale Reaktivität gegenüber Histamin innerhalb von 3 Tagen zurück.

In einer sechswöchigen, Placebo-kontrollierten Studie an 186 Patienten mit allergischer Rhinitis und gleichzeitig leichtem bis mittelschwerem Asthma führten 10 mg Cetirizin 1-mal täglich zu einer Verbesserung der Rhinitissymptome ohne eine Veränderung der Lungenfunktion. Diese Studie unterstützt die Sicherheit der Anwendung von Cetirizin bei allergischen Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma.

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde Cetirizin in der hohen Tagesdosis von 60 mg über sieben Tage verabreicht und löste keine statistisch signifikante Verlängerung des QT-Intervalls aus.

In der empfohlenen Dosis bessert Cetirizin nachweislich die Lebensqualität von Patienten mit perennierender und saisonaler allergischer Rhinitis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die maximalen Plasmakonzentrationen im *Steady State* betragen etwa 300 ng/ml und werden innerhalb von 1,0 ± 0,5 Stunde erreicht. Bei Dosen von 10 mg täglich über 10 Tage wurde keine Anreicherung von Cetirizin beobachtet. Die Verteilung der pharmakokinetischen Parameter wie die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC) ist bei menschlichen Probanden unimodal.

Das Ausmaß der Resorption von Cetirizin wird durch Nahrung nicht verringert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit niedriger ist.

Die Bioverfügbarkeit von Cetirizin als Lösung, Kapseln oder Tabletten ist vergleichbar.

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,50 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Cetirizin beträgt 93 ± 0,3%. Cetirizin verändert die Proteinbindung von Warfarin nicht.

Cetirizin unterliegt keinem ausgeprägten *First-Pass*-Effekt. Etwa zwei Drittel der Dosis werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt in etwa 10 Stunden.

Cetirizin hat über den Bereich von 5 bis 60 mg eine lineare Kinetik.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Nach einer oralen Einzelgabe von 10 mg Cetirizin an 16 ältere Patienten stieg die Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden um etwa 50% an und die Clearance nahm um 40% ab. Die Abnahme der Cetirizin-Clearance bei diesen älteren Probanden stand anscheinend in Zusammenhang mit ihrer reduzierten Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

Die Halbwertszeit von Cetirizin betrug bei Kindern von 6–12 Jahren etwa 6 Stunden und bei Kindern von 2–6 Jahren 5 Stunden. Bei Säuglingen und Kleinkindern zwischen 6 und 24 Monaten ist sie auf 3,1 Stunden reduziert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik der Substanz war bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance größer als 40 ml/min) und gesunden Probanden vergleichbar.

Bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion war im Vergleich zu gesunden Probanden die Halbwertszeit um das Dreifache erhöht und die Clearance um 70% reduziert.

Bei Hämodialyse-Patienten (Kreatinin-Clearance unter 7 ml/min) wurde nach einer oralen Einzelgabe von 10 mg Cetirizin im Vergleich zu gesunden Probanden eine dreifache Erhöhung der Halbwertszeit und eine 70%ige Reduzierung der Clearance beobachtet. Cetirizin war nur in geringem Ausmaß hämodialysierbar. Bei Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten (hepatozellulärer, cholestatischer und biliärer Zirrhose) war nach einer Einzeldosis von 10 oder 20 mg Cetirizin im Vergleich zu gesunden Probanden die Halbwertszeit um 50% verlängert, zusammen mit einer 40%igen Reduzierung der Clearance. Eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Leberfunktion nur bei gleichzeitiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Betadex, Mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Natriumcyclamat, Natriumdihydrogencitrat, Povidon K 25, Apfel-Aroma.

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

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 7, 21 und 49 Lutschtabletten, gepresst

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651 6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

68336.00.00

Cetirizin AL direkt

ALIUD PHARMA®

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
08.01.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19.04.2013

10. Stand der Information

Mai 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin