****

 28. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levocetirizin ”Krka”, filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 27740

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Levocetirizin ”Krka”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg levocetirizindihydrochlorid.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

88,63 mg lactose pr. tablet.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukket tablet

 Tabletterne er hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne og med skrå kanter.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Symptomatisk behandling af allergisk rhinit (inklusive persisterende allergisk rhinit) og urticaria hos voksne og børn i alderen 6 år og derover.

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og unge på 12* *år og derover*

Den anbefalede daglige dosis er 5 mg (1 filmovertrukket tablet).

*Ældre*

Det anbefales at justere den daglige dosis til ældre patienter med moderat til alvorligt nedsat nyrefunktion (se *Nedsat nyrefunktion* nedenfor).

*Nedsat nyrefunktion*

Doseringsintervallerne skal individualiseres i forhold til nyrefunktionen (eGRF – estimeret glomerulær filtrationsrate). Se nedenstående skema og justér doseringen som indikeret.

Dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Gruppe* | *eGFR (ml/min)* | *Dosering og hyppighed* |
| Normal nyrefunktion | > 90 | 1 tablet én gang dagligt |
| Let nedsat nyrefunktion | 60 - < 90 | 1 tablet én gang dagligt |
| Moderat nedsat nyrefunktion | 30 - < 60 | 1 tablet én gang hver 2. dag |
| Alvorligt nedsat nyrefunktion | 15 - < 30(der ikke kræver dialysebehandling) | 1 tablet én gang hver 3. dag |
| Slutstadiet af nyresygdom | < 15(der kræver dialysebehandling) | Kontraindiceret |

Til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion skal dosis justeres individuelt under hensyntagen til barnets nyrefunktion og til dets legemsvægt.

Der findes ikke specifikke data for børn med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter, der kun har nedsat leverfunktion, er en dosisjustering ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion anbefales justering af dosis (se *Nedsat nyrefunktion* ovenfor).

*Pædiatrisk population*

Børn i alderen 6 til 12 år:

Den anbefalede daglige dosis er 5 mg (1 filmovertrukket tablet).

Til børn i alderen 2-6 år er dosisjustering ikke mulig med lægemiddelformen filmovertrukne tabletter. Det anbefales at anvende særlige pædiatriske lægemiddelformuleringer af levocetirizin.

Administration

Den filmovertrukne tablet skal indtages oralt, synkes hel med væske og kan tages sammen med eller uden føde. Det anbefales at tage den daglige dosis på én gang.

*Anvendelsesvarighed*

Intermitterende allergisk rhinitis (med symptomer som er tilstede mindre end 4 dage om ugen eller mindre end 4 uger årligt) skal behandles i henhold til sygdommen og dens historie. Behandlingen kan stoppes, når symptomerne er forsvundet, og kan genoptages, når symptomerne vender tilbage. I tilfælde af persisterende allergisk rhinit (med symptomer som er tilstede mere end 4 dage om ugen eller mere end 4 uger årligt) kan patienten anbefales fortsat behandling i hele perioden, hvor patienten udsættes for allergener.

Der foreligger klinisk erfaring for brug af levocetirizin i behandlingsperioder på mindst 6 måneder. Ved kronisk urticaria og helårsrhinit foreligger der klinisk erfaring for brug af cetirizin (racemat) i op til et år.

* 1. **Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for levocetirizin, cetirizin, hydroxyzin eller over for andre piperazinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

 Patienter i slutstadiet af nyresygdom med estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) mindre end 15 ml/min (der kræver dialysebehandling).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forsigtighed tilrådes ved samtidig indtagelse af alkohol (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed ved patienter, som er disponerede for urinretention (f.eks. rygmarvslæsion, prostatahyperplasi), da levocetirizin kan øge risikoen for urinretention.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med epilepsi og patienter med risiko for konvulsioner, da levocetirizin kan forårsage forværring af krampeanfald.

Respons på hudallergitests hæmmes af antihistaminer og det er nødvendigt med en udvaskningsperiode (på 3 dage) før sådanne tests udføres.

Der kan forekomme pruritus, når behandling med levocetirizin stoppes, også selvom disse symptomer ikke var til stede før behandlingsstart. Symptomerne forsvinder i nogle tilfælde spontant. I nogle tilfælde kan symptomerne være intense og kan kræve at behandlingen genoptages. Symptomerne bør forsvinde, når behandlingen genoptages.

*Pædiatrisk population*

Filmovertrukne tabletter frarådes til børn under 6 år, da denne lægemiddelform ikke tillader passende dosisjustering. Det anbefales at bruge en pædiatrisk lægemiddelformulering af levocetirizin.

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med levocetirizin (heller ikke studier med CYP3A4-induktorer).). Studier med racematet cetirizin viste, at der ikke var klinisk relevante uønskede interaktioner (med antipyrin, azithromycin, cimetidin, diazepam, erythromycin, glipizid, ketoconazol og pseudoephedrin). En mindre reduktion i udskillelsen af cetirizin (16 %) blev observeret i et studie med gentagne doser af theophyllin (400 mg én gang dagligt), mens dispositionen af theophyllin ikke blev ændret ved samtidig administration af cetirizin.

I et studie med multipel doser af ritonavir (600 mg to gange dagligt) og cetirizin (10 mg dagligt) blev eksponeringsgraden for cetirizin øget med ca. 40 %, mens dispositionen af ritonavir var let ændret (-11 %) ved samtidig administration af cetirizin.

Absorptionsgraden af levocetirizin reduceres ikke ved samtidig indtagelse af føde, selvom absorptionshastigheden er nedsat.

Hos følsomme patienter kan samtidig indtagelse af cetirizin eller levocetirizin og alkohol eller andre CNS-dæmpende lægemidler medføre yderligere reduceret årvågenhed og nedsat præstationsevne.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 graviditetsudfald) fra anvendelse af levocetirizin til gravide kvinder. For levocetirizins racemat cetirizin viser en stormængde data (flere end 1.000 graviditetsudfald) hos gravide kvinder dog ikke misdannelser eller føto/neonatal toksicitet. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger i forbindelse med graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Brug af levocetirizin kan, om nødvendigt, overvejes under graviditet.

Amning

Det er vist, at levocetirizins racemat cetirizin udskilles i human modermælk. Det er derfor også sandsynligt, at levocetirizin udskilles i human modermælk. Der kan ses bivirkninger, som er relateret til levocetirizin hos spædbørn, som ammes. Der bør derfor udvises forsigtighed i forbindelse med ordinering af levocetirizin til ammende kvinder.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data for levocetirizin.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Sammenlignende kliniske studier har ikke vist at levocetirizin i den anbefalede dosering nedsætter koncentration, reaktionsevne eller evnen til at føre motorkøretøj. Nogle patienter oplevede dog somnolens, træthed og asteni under behandling med levocetirizin. Derfor skal patienter, som har til hensigt at føre motorkøretøj, deltage i risikobetonede aktiviteter eller betjene maskiner, tage hensyn til deres respons på lægemidlet.

* 1. **Bivirkninger**

Kliniske studier

*Voksne og unge over 12* *år*

Ved kliniske studier med kvinder og mænd i alderen 12 til 71 år havde 15,1 % af patienterne i levocetirizin 5 mg-gruppen mindst en bivirkning sammenlignet med 11,3 % i placebogruppen. 91,6 % af disse bivirkninger var milde til moderate.

I kliniske studider med levocetirizin, var frekvensen af eksklusion på grund af bivirkninger 1,0 % (9/935) for levocetirizin 5 mg og (1,8 %, 14/771) for placebo.

Kliniske studier med levocetirizin omfattede 935 personer, som fik lægemidlet i den anbefalede dosis på 5 mg dagligt. På baggrund af de samlede resultater blev følgende bivirkninger rapporteret på 1 % eller mere (almindelige: > 1/100 til < 1/10) for levocetirizin 5 mg eller placebo:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Foretrukket term****(WHOART)** | **Placebo****(n = 771)** | **Levocetirizin 5** **mg****(n = 935)** |
| Hovedpine | 25 (3,2 %) | 24(2,6 %) |
| Somnolens | 11 (1,4 %) | 49 (5,2 %) |
| Mundtørhed | 12 (1,6 %) | 24(2,6 %) |
| Træthed | 9 (1,2 %) | 23 (2,5 %) |

 Der blev observeret yderligere bivirkninger med hyppigheden ikke almindelig (ikke almindelig > 1/1.000 til < 1/100), såsom asteni eller abdominale smerter.

Incidensen af sederende bivirkninger såsom somnolens, træthed og asteni var dog hyppigere (8,1 %) ved levocetirizin 5 mg end ved placebo (3,1 %).

*Pædiatrisk population*

I to placebokontrollerede studier med pædiatriske patienter i alderen 6-11 måneder og i alderen 1 år til under 6 år fik 159 forsøgspersoner levocetirizin i en dosis på henholdsvis 1,25 mg daglig i 2 uger og 1,25 mg to gange daglig. Følgende bivirkninger blev rapporteret med en hyppighed på 1 % eller derover ved levocetirizin eller placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse og foretrukken term** | **Placebo (n = 83)** | **Levocetirizin (n = 159)** |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  |
| Diarré | 0 | 3 (1,9 %) |
| Opkastning | 1 (1,2 %) | 1 (0,6 %) |
| Forstoppelse | 0 | 2 (1,3 %) |
| **Nervesystemet** |  |  |
| Døsighed | 2 (2,4 %) | 3 (1,9 %) |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  |
| Søvnforstyrrelser | 0 | 2 (1,3 %) |

Hos børn i alderen 6-12 år blev der udført dobbeltblinde, placebokontrollerede studier, hvor 243 børn fik 5 mg levocetirizin daglig i perioder af varierende varighed fra under 1 uge til 13 uger. Følgende bivirkninger blev rapporteret med en hyppighed på 1 % eller derover ved levocetirizin eller placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Foretrukken term** | **Placebo (n = 240)** | **Levocetirizin 5** **mg (n = 243)** |
| Hovedpine | 5 (2,1 %) | 2 (0,8 %) |
| Døsighed | 1 (0,4 %) | 7 (2,9 %) |

Som nævnt i pkt. 4.2 og 4.4, vær opmærksom på, at selvom kliniske data beskrevet i dette afsnit er tilgængelige hos børn i alderen 6 måneder til 12 år, har vi ikke tilstrækkelige data til at understøtte administration af produktet til spædbørn og børn under 2 år.

Erfaringer efter markedsføring

Bivirkninger efter markedsføringen er opstillet efter systemorganklasse og efter hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
|  | Ikke kendt |
| Immunsystemet | Hypersensitivitet, herunder anafylaksi |
| Metabolisme og ernæring | Øget appetit |
| Psykiske forstyrrelser | Aggression, agitation, hallucination, depression, insomni, selvmordstanker, mareridt |
| Nervesystemet | Kramper, paræstesi, svimmelhed, synkope, tremor, dysgeusi |
| Øjne | Synsforstyrrelser, sløret syn, okulogyration |
| Øre og labyrint | Vertigo |
| Hjerte | Palpitationer, takykardi |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning, diarré |
| Lever- og galdeveje | Hepatitis |
| Hud og subkutane væv | Angioneurotisk ødem, afgrænset medikamentelt udslæt (fixed drug eruption), pruritus, udslæt, urticaria |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi, artralgi |
| Nyre og urinveje | Dysuri, urinretention |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ødem |
| Undersøgelser | Vægtøgning, unormale leverfunktionsværdier |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er indberettet tilfælde af pruritus efter ophør af behandlingen med levocetirizin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

 Symptomer

Symptomer på overdosering kan hos voksne omfatte døsighed. Hos børn kan der i første omgang opstå agitation og uro efterfulgt af døsighed.

Behandling af overdosering

Der er intet kendt, specifik antidot mod levocetirizin.

Skulle overdosis forekomme, anbefales symptomatisk eller understøttende behandling. Ventrikelskylning kan overvejes kort tid efter indtagelse af lægemidlet. Levocetirizin elimineres ikke effektivt ved hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihistamin til systemisk anvendelse, piperazinderiviat, ATC kode: R06AE09.

Virkningsmekanisme

Levocetirizin, (R) enantiomer af cetirizin, er en potent og selektiv perifer H1-receptor- antagonist.

Bindingsstudier viste, at levocetirizin har høj affinitet til humane H1-receptorer (Ki = 3,2 nmol/l). Levocetirizin har en affinitet der er 2 gange højere end cetirizins (Ki = 6,3 nmol/1). Levocetirizin dissocieres fra H1-receptorerne med en halveringstid på 115 + 38 min.

Efter administration af en enkeltdosis levocetirizin var 90 % af receptorerne blokeret efter 4 timer og 57 % efter 24 timer.

Farmakodynamiske studier med raske frivillige forsøgspersoner viste, at levocetirizin ved halv dosis, har samme virkning som cetirizin på både hud og næse.

Farmakodynamisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af levocetirizin er blevet undersøgt i randomiserede, kontrollerede kliniske studier:

 I et studie, som sammenlignede virkningen af levocetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg og placebo på histamininducerede vabler og rødme, resulterede levocetirizinbehandlingen i en signifikant nedsættelse af dannelse af vabler og rødme. Nedsættelsen var størst i de første 12 timer og varede i 24 timer (p < 0,001) sammenlignet med placebo og desloratadin.

Virkningen af levocetirizin 5 mg på polleninducerede symptomer er observeret 1 time efter indtagelse af lægemidlet i placebokontrollerede studier ved brug af ”allergen challenge chamber” modellen.

*In vitro*-studier (Boyden-kamre og cellelagsteknikker) viser, at levocetirizin hæmmer eotaxin-induceret eosinofil transendothelial migration gennem både hud- og lungeceller. Et farmakodynamisk eksperimentelt *in vivo*-studie (hud kammer teknik) viste tre primære hæmmende virkninger ved levocetirizin 5 mg i de første 6 timer af en pollen-induceret reaktion, sammenlignet med placebo, hos 14 voksne patienter: hæmning af VCAM-1-release, modulering af vaskulær permeabilitet og reduktion af eosinofil migration.

Klinisk virkning og sikkerhed

Levocetirizins effekt og sikkerhed er blevet påvist i flere dobbeltblinde, placebokontrollerede, kliniske studier hos voksne patienter, der lider af sæsonbetonet allergisk rhinit, helårs allergisk rhinit, eller persisterende allergisk rhinit. Levocetirizin forbedrer signifikant symptomerne ved allergisk rhinit, inklusive nasal forstoppelse i visse studier.

Et 6-måneders klinisk studie med 551 voksne patienter (heraf 276 patienter behandlet med levocetirizin), som led af persisterende allergisk rhinit (symptomer 4 dage om ugen i mindst 4 på hinanden følgende uger) og som var overfølsomme (sensibiliserede) over for husstøvmider og græspollen viste, at levocetirizin 5 mg var klinisk og statistisk signifikant mere potent end placebo til at lindre totale symptomer (total symptom-score) for allergisk rhinit under hele studiets varighed og uden nogen takyfylaksi. Under hele studiets varighed gav levocetirizin en signifikant forbedring af patienternes livskvalitet.

I et placebokontrolleret klinisk studie med 166 patienter med kronisk idiopatisk urticaria, blev 85 patienter behandlet med placebo og 81 patienter med levocetirizin 5 mg én gang dagligt i 6 uger. Behandlingen med levocetirizin resulterede i et signifikant fald i sværhedsgraden af pruritus i den første uge og over hele behandlingsforløbet sammenlignet med placebo. Levocetirizin resulterede også i en større forbedring af sundhedsrelateret livskvalitet vurderet ud fra *”Dermatology Life Quality Index”* sammenlignet med placebo.

Kronisk idiopatisk urticaria blev undersøgt som model for tilstande med urticaria. Foruden at være virksomt ved kronisk idiopatisk urticaria forventes levocetirizin at være virksomt som symptomlindring ved andre tilstande med urticaria, da frigørelse af histamin er en kausal faktor for sygdomme med urticaria.

EKG'er viste ingen relevant effekt af levocetirizin på QT-interval.

Pædiatrisk population

Levocetirizintabletters virkning og sikkerhed hos børn er blevet undersøgt i to placebokontrollerede kliniske studier med børn i alderen 6 til 12 år, som havde henholdsvis sæsonbetonet allergisk rhinit og helårsrhinit. Levocetirizin forbedrede symptomerne signifikant i begge studier og forøgede sundhedsrelateret livskvalitet.

Hos børn under 6 år er klinisk sikkerhed blevet fastslået i adskillige kort- og langvarige kliniske studier:

* et klinisk studie, hvor 29 børn i alderen 2-6 år med allergisk rhinit blev behandlet med levocetirizin 1,25 mg to gange dagligt i 4 uger
* et klinisk studie, hvor 114 børn i alderen 1-5 år med allergisk rhinit eller kronisk idiopatisk urticaria blev behandlet med levocetirizin 1,25 mg to gange dagligt i 2 uger
* et klinisk studie, hvor 45 børn i alderen 6-11 måneder med allergisk rhinit eller kronisk idiopatisk urticaria eller andre tilstande blev behandlet med levocetirizin 1,25 mg én gang dagligt i 2 uger
* et langvarigt klinisk studie (18 måneder) med 255 atopiske forsøgspersoner i alderen 12-24 måneder ved inklusion, som blev behandlet med levocetirizin.

Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med den, der blev observeret i de kortvarige studier med børn i alderen 1-5 år.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Levocetirizins farmakokinetik er lineær med dosis og tidsuafhængig med lav individuel variation. Den farmakokinetiske profil er den samme, uanset om det administreres som enkelte enantiomer eller som cetirizin. Der opstår ingen chiral inversion i løbet af absorption- og udskillelsesprocessen.

Absorption

Levocetirizin absorberes hurtigt og udtalt ved peroral indgift. Maksimal plasma- koncentration opnås 0,9 timer efter indtagelse. *Steady state* opnås efter to dage. Maksimal plasmakoncentration er typisk 270 ng/ml og 308 ng/ml efter henholdsvis en enkelt og en gentagen dosis på 5 mg én gang dagligt. Absorptionsgraden er uafhængig af dosis og ændres ikke ved indtagelse af føde, men maksimal koncentration er reduceret og forsinket.

Fordeling

Der er ingen tilgængelige vævsdistributionsdata for mennesker, heller ikke vedrørende levocetirizins passage gennem blod-hjernebarrieren. Hos rotter og hunde fandtes de højeste vævsniveauer i lever og nyrer og de laveste i CNS.

Levocetirizin er 90 % bundet til plasmaproteiner. Fordelingen af levocetirizin er restriktiv, da fordelingsvolumen er 0,4 l/kg.

Biotransformation

Metaboliseringsgraden af levocetirizin hos mennesker er mindre end 14 % af dosis og derfor forventes forskelle, som skyldes genetisk polymorfi eller samtidig indtagelse af enzymhæmmere, at være uden betydning. Metaboliseringsveje omfatter aromatisk oxidation, N- og O*-*dealkylering og taurinkonjugering. Dealkyleringsvejene er primært medieret af CYP 3A4, mens aromatisk oxidation involverede flere og/eller uidentificerede CYP-isoformer. Levocetirizin havde ingen virkning på aktiviteterne af CYP-isoenzymerne 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ved koncentrationer langt over maksimale koncentrationer opnået ved en oral dosis på 5 mg.

På grund af den lave metabolisering og mangel på potentiale for metabolisk hæmning er interaktion af levocetirizin og andre lægemidler, eller omvendt, usandsynlig.

Elimination

Plasma-halveringstid hos voksne er 7,9 + 1,9 timer. Halveringstiden er kortere hos små børn. Den gennemsnitlige samlede udskillelse er 0,63 ml/min/kg. Den vigtigste udskillelsesvej for levocetirizin og metabolitter er via urin, som udgør gennemsnitligt 85,4 % af dosis. Udskillelse via fæces udgør kun 12,9 % af dosis. Levocetirizin udskilles både ved glomerulær filtration og ved aktiv tubulær sekretion.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Levocetirizins tilsyneladende clearance fra kroppen er relateret til kreatininclearance. Det anbefales derfor at justere doseringsintervallerne af levocetirizin, baseret på kreatininclearance hos patienter med moderat til alvorligt nedsat nyrefunktion. Hos personer med anuri og med nyresygdom i slutstadiet er den totale clearance fra kroppen nedsat med ca. 80 %, sammenlignet med normale forsøgspersoner. Mængden af levocetirizin, der bliver fjernet i løbet af en 4-timers standard hæmodialyseprocedure, var < 10 %.

*Pædiatrisk population*

Data fra et farmakokinetisk studie med pædiatriske patienter, hvor 14 børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på mellem 20-40 kg fik en enkelt oral dosis på 5 mg levocetirizin, viser, at Cmax og AUC-værdier er omkring 2 gange højere end, hvad der blev rapporteret hos raske voksne forsøgspersoner i en sammenligning på tværs af studierne. Den gennemsnitlige Cmax var 450 ng/ml og blev nået efter gennemsnitligt 1,2 timer; den vægtnormaliserede totale kropsclearance var 30 % større, og eliminationshalveringstiden 24 % kortere hos denne pædiatriske population sammenlignet med voksne. Farmakokinetiske studier er ikke udført specifikt med pædiatriske patienter under 6 år. En retrospektiv farmakokinetisk populationsanalyse blev udført med 324 forsøgspersoner (181 børn i alderen 1-5 år, 18 børn i alderen 6-11 år og 124 voksne i alderen 18-55 år), som fik en enkelt eller flere doser af levocetirizin varierende fra 1,25 mg til 30 mg. Data baseret på denne analyse indikerede, at administration af 1,25 mg én gang dagligt til børn i alderen 6 måneder til 5 år forventes at resultere i plasmakoncentrationer svarende til dem hos voksne, som fik 5 mg én gang dagligt.

*Ældre*

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data vedrørende ældre forsøgspersoner. Efter gentagne orale doser på 30 mg levocetirizin én gang dagligt i 6 dage hos 9 ældre forsøgspersoner (i alderen 65-74 år) var den totale clearance ca. 33 % lavere sammenlignet med yngre voksne. Fordelingen af racemisk cetirizin har vist sig at være afhængig af nyrefunktionen snarere end af alder. Dette resultat kan også forventes at være gældende for levocetirizin, da både levocetirizin og cetirizin overvejende udskilles i urinen. Derfor bør levocetirizin-dosis hos ældre patienter justeres i overensstemmelse med nyrefunktionen.

*Køn*

Farmakokinetiske resultater for 77 patienter (40 mænd, 37 kvinder) blev evalueret med henblik på den potentielle betydning af køn. Halveringstiden var lidt kortere hos kvinder (7,08 ± 1,72 timer) end hos mænd (8,62 ± 1,84 timer), men den vægtjusterede orale clearance hos kvinder (0,67 ± 0,16 ml/min/kg) synes at være sammenlignelig med den, der sås hos mænd (0,59 ± 0,12 ml/min/kg). Samme daglige doser og doseringsintervaller gælder for såvel mænd som kvinder med normal nyrefunktion.

*Race*

Betydningen af race for levocetirizins virkning er ikke blevet undersøgt. Da levocetirizin primært udskilles via nyrerne, og da der ikke er væsentlige racemæssige forskelle hvad angår kreatininclearance, forventes levocetirizins farmakokinetiske egenskaber ikke at variere afhængigt af race. Der er ikke observeret racerelaterede forskelle i kinetikken for racemisk cetirizin.

*Nedsat leverfunktion*

Levocetirizins farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Hos patienter med kronisk leversygdom (hepatocellulær, cholestatisk og biliær cirrhose), som fik 10 eller 20 mg af det racemiske lægemiddelstof cetirizin som en enkelt dosis, sås en forlængelse af halveringstiden på 50 % og et fald i clearance på 40 % i forhold til raske forsøgspersoner.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Virkningen på histamininducerede hudreaktioner er uafhængig af plasmakoncentrationerne.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat

Hypromellose 6cP

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3000

Triacetin

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blisterkort (PVC-PVDC/Al): med 7 eller 10 tabletter i en æske.

 Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 og 100 filmovertrukne tabletter.

 Blisterkort (OPA-Al-PVC/Al): med 7 eller 10 tabletter i en æske.

 Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Smarjeska cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

 **Repræsentant**

Krka Sverige AB

Göta Ark 175

SE-118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 48529

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. juli 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. januar 2025