

26. april 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zilola, filmovertrukne tabletter**

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

27205

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Zilola

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 filmovertrukket tablet indeholder 5 mg levocetirizindihydrochlorid svarende til 4,2 mg levocetirizin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 filmovertrukket tablet indeholder 63,5 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide eller råhvide, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter.

"R23" præget på den ene side, den anden side uden præg.

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

Symptomatisk behandling af allergisk rhinit (inklusive persisterende allergisk rhinit) og urticaria hos voksne og børn fra 6 år og opefter.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Voksne og unge fra 12 år og opefter

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

Ældre

Det anbefales at justere dosis til ældre patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Nedsat nyrefunktion

Doseringen skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktionen. Se nedenstående skema og justér doseringen som angivet. For at anvende dette doseringsskema, er det nødvendigt at bestemme patientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. CLcr (ml/min) kan estimeres ud fra en bestemmelse af serumkreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| CLcr = | (140 – alder [år]) × vægt [kg] | × 0,85 [for kvinder] |
| 72 x serumkreatinin [mg/dl] |

Dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppe | Kreatinin-clearance (ml/min) | Dosering og hyppighed |
| Normal | ≥ 80 | 5 mg en gang daglig |
| Mild | 50-79 | 5 mg en gang daglig |
| Moderat | 30-49 | 5 mg hver anden dag |
| Svær | < 30 | 5 mg hver tredje dag |
| Patienter i slutstadiet af nyre-sygdom / Patienter i dialyse | < 10 | Kontraindiceret |

Til børn med nedsat nyrefunktion må dosis justeres individuelt under hensyntagen til barnets renale clearance og til dets legemsvægt. Der findes ingen specifikke data vedrørende børn med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, der kun har nedsat leverfunktion. For patienter med både nedsat lever- og nyrefunktion anbefales dosisjustering (se "Nedsat nyrefunktion" ovenfor).

Pædiatrisk population

*Børn i alderen 6 til 12 år*

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

Hos *børn i alderen 2 til 6 år* er det ikke muligt at justere doseringen med en formulering som filmovertrukket tablet. Det anbefales at benytte en pædiatrisk formulering med levocetirizin.

Anvendelsesvarighed

Periodevis allergisk rhinitis (med symptomer som er til stede mindre end 4 dage om ugen eller som varer mindre end 4 uger årligt) skal behandles svarende til sygdomsforløb og historie. Behandlingen kan stoppes, når symptomerne forsvinder og kan genoptages, når symptomerne vender tilbage. I tilfælde af persisterende allergisk rhinit (med symptomer som er til stede mere end 4 dage om ugen eller som varer mere end 4 uger årligt) kan patienten foreslås kontinuerlig behandling i den periode, 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.

**Administration**

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

* 1. **Kontraindikationer**

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

Svært nedsat nyrefunktion med kreatininclearance mindre end 10 ml/min.

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

Forsigtighed ved samtidig indtagelse af alkohol tilrådes (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 ved patienter med epilepsi og patienter med risiko for konvulsioner, da levocetirizin kan forårsage forværring af krampeanfald.

Respons på allergitests på huden 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.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

Pædiatrisk population

Filmovertrukne tabletter anbefales ikke til børn under 6 år, da denne lægemiddelformulering ikke tillader passende dosisjustering. Det anbefales at benytte en børneformulering med levocetirizin.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier med levocetirizin (herunder studier med CYP3A4-induktorer) studier med racematet cetirizin viste ingen klinisk relevante uønskede interaktioner (med antipyrin, azithromycin, cimetidin, diazepam, erythromycin, glipizid, ketoconazol og pseudoephedrin). En mindre reduktion i clearance af cetirizin (16 %) blev observeret i et studie med gentagne doser theophyllin (400 mg en gang daglig), mens theophyllins egenskaber ikke blev ændret ved samtidig indtagelse af cetirizin.

I en flerdosisundersøgelse af ritonavir (600 mg to gange daglig) og cetirizin (10 mg daglig), blev eksponeringen for cetirizin øget med omkring 40 %, mens tilgængeligheden af ritonavir blev ændret en smule (-11 %) ved samtidig indtagelse af cetirizin.

Absorptionsgraden af levocetirizin bliver ikke reduceret 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 substanser forårsage yderligere reduceret årvågenhed og nedsat præstationsevne.

* 1. **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 et stort antal 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 hos mennesker. 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. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Komparative kliniske studier har ikke påvist, at levocetirizin i den anbefalede dosis nedsætter årvågenhed, reaktionsevne eller evnen til at føre motorkøretøj.

Dog kan nogle patienter opleve døsighed, træthed og asteni under behandlingen med levocetirizin. Derfor skal patienter, der har til hensigt at føre motorkøretøj, deltage i risikobetonede aktiviteter eller betjene maskiner, tage højde for deres respons på lægemidlet.

* 1. **Bivirkninger**

**Kliniske studier**

Voksne og unge over 12 år

I 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 lette til moderate.

I kliniske studier var andelen, der udgik på grund af bivirkninger, 1,0 % (9/935) med levocetirizin 5 mg og 1,8 % (14/771) med placebo.

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

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

Yderligere observeredes en række ikke almindelige bivirkninger (ikke almindelige ≥ 1/1.000 til < 1/100) såsom asteni og abdominalsmerter.

Incidensen af sederende bivirkninger såsom døsighed, træthed og asteni var generelt mere almindelig (8,1 %) med levocetirizin 5 mg end med 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 %) |

**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).

*Immunsystemet*

Ikke kendt: Hypersensibilitet inklusive anafylaktisk shock

*Metabolisme og ernæring*

Ikke kendt: Øget appetit

*Psykiske forstyrrelser*

Ikke kendt: Aggression, agitation, hallucinationer, depression, insomni, selvmordstanker, mareridt

*Nervesystemet*

Ikke kendt: Konvulsioner, paræstesi, svimmelhed, synkope, tremor, dysgeusi

*Øre og labyrint*

Ikke kendt: Vertigo

*Øjne*

Ikke kendt: Synsforstyrrelser, sløret syn, okulogyration

*Hjerte*

Ikke kendt: Palpitationer, takykardi

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Ikke kendt: Dyspnø

*Mave-tarm-kanalen*

Ikke kendt: Kvalme, opkastning, diarré

*Lever og galdeveje*

Ikke kendt: Hepatitis

*Nyrer og urinveje*

Ikke kendt: Dysuri, urinretention

*Hud og subkutane væv*

Ikke kendt: Angioneurotisk ødem, afgrænset medikamentelt udslæt (fixed drug eruption), pruritus, udslæt, urticaria

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke kendt: Myalgi, artralgi

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ikke kendt: Ødem

*Undersøgelser*

Ikke kendt: 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.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 ikke nogen kendt specifik antidot til levocetirizin.

Skulle overdosering forekomme, anbefales symptombehandling eller understøttende behandling. Ventrikelskylning kan overvejes kort tid efter indtagelse af lægemidlet. Levocetirizin fjernes ikke effektivt ved hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 06 AE 09. Antihistaminer til systemisk brug, piperazinderivater.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Levocetirizin, (R)-enantiomeren af cetirizin, er en potent og selektiv antagonist af perifere H1-receptorer.

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/l). Levocetirizin dissocieres fra H1-receptorerne med en halveringstid på 115 ± 38 min. Efter indgivelse af en enkelt dosis levocetirizin er 90% af receptorerne besat efter 4 timer og 57 % efter 24 timer.

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

Farmakodynamisk virkning

Levocetirizins farmakodynamiske virkning er blevet undersøgt i randomiserede, kontrollerede studier: I et studie, som sammenlignede virkningen af levocetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg og placebo på histamininducerede blegner og rødme, resulterede levocetirizinbehandlingen i en signifikant reduktion af dannelse af blegner og rødme. Reduktionen 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 til kontrol af polleninducerede symptomer er blevet observeret 1 time efter indtagelse af lægemidlet i placebokontrollerede studier ved brug af eksponeringskammeret til provokation med allergener.

*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 (hudkammerteknik) viste, at levocetirizin 5 mg havde tre primære hæmmende virkninger i de første 6 timer af en polleninduceret reaktion sammenlignet med placebo hos 14 voksne patienter: Hæmning af VCAM-1-frigivelse, modulering af vaskulær permeabilitet og en reduktion af eosinofil rekruttering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Levocetirizins sikkerhed og virkning er påvist i flere dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier hos voksne patienter, som lider af sæsonbetonet allergisk rhinit, helårsrhinit eller persisterende allergisk rhinit. Det er i flere studier påvist, at levocetirizin signifikant forbedrer symptomerne ved allergisk rhinit, inklusive nasal forstoppelse.

Et 6 måneders terapeutisk studie med 551 voksne patienter (herunder 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 over for husstøvmider og græspollen, viste, at levocetirizin 5 mg var klinisk og statistisk signifikant mere potent end placebo til lindring af samtlige symptomer ved allergisk rhinit under hele studiets varighed og uden 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 en gang daglig i 6 uger. Behandlingen med levocetirizin resulterede i en signifikant forbedring af 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, hvor urticaria indgår. Eftersom histaminfrigivelse er en medvirkende årsag til alle former for urticaria, forventes levocetirizin effektivt at give symptomlindring ved andre tilstande, hvor urticaria indgår ud over kronisk idiopatisk urticaria.

EKG’er viste ikke relevant effekt af levocetirizin på QT interval.

Pædiatrisk population

Levocetirizintabletters sikkerhed og virkning hos børn er blevet undersøgt i to placebokontrollerede studier med patienter i alderen 6-12 år, som henholdsvis havde sæsonbetonet allergisk rhinit og helårsrhinit. Levocetirizin forbedrede symptomerne signifikant i begge studier og forbedrede den sundhedsrelaterede 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 1,25 mg levocetirizin to gange daglig i 4 uger
* et klinisk studie, hvor 114 børn i alderen 1-5 år med allergisk rhinit eller kronisk idiopatisk urticaria blev behandlet med 1,25 mg levocetirizin to gange daglig i 2 uger
* et klinisk studie, hvor 45 børn i alderen 6-11 måneder med allergisk rhinit eller kronisk idiopatisk urticaria blev behandlet med 1,25 mg levocetirizin en gang daglig i 2 uger
* et langvarigt (18 måneder) klinisk studie 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 inter-individuel variation. Den farmakokinetiske profil er den samme, uanset om det gives som enkelt enantiomer eller som cetirizin. Der opstår ingen chiral inversion i løbet af absorptions- og eliminationsprocessen.

Absorption

Levocetirizin absorberes hurtigt og udtalt efter oral indgift. Hos voksne opnås maksimal plasmakoncentration 0,9 timer efter indtagelse. Steady-state opnås efter to dage. Maksimale plasmakoncentrationer er typisk henholdsvis 270 ng/ml og 308 ng/ml efter henholdsvis en enkelt dosis og gentagne doser på 5 mg en gang daglig. Absorptionsgraden er dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse, men maksimal koncentration er reduceret og forsinket.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker, heller ikke vedrørende passage af levocetirizin gennem blod-hjerne-barrieren. Hos rotter og hunde findes de højeste vævskoncentrationer i lever og nyrer og de laveste i centralnervesystemet.

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

Biotransformation

Metaboliseringsgraden for levocetirizin hos mennesker er mindre end 14 % af dosis og derfor forventes forskelle, som skyldes til 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 oxidering involverer flere og/eller uidentificerede CYP-isoformer. Levocetirizin havde ingen effekt på aktiviteterne af CYP-isoenzymerne 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ved koncentrationer langt over de maksimale koncentrationer, der opnås ved en oral dosis på 5 mg.

På grund af den lave metabolisering og manglende evne til metabolisk hæmning er interaktion mellem levocetirizin og andre stoffer eller omvendt ikke sandsynlig.

Elimination

Plasma-halveringstiden hos voksne er 7,9 ± 1,9 timer. Halveringstiden er kortere hos små børn. Hos voksne er den gennemsnitlige tilsyneladende totale clearance fra kroppen 0,63 ml/min/kg. Den vigtigste udskillelsesvej af levocetirizin og metabolitter er via urinen, som står for gennemsnitlig 85,4 % af dosis. Udskillelse via fæces omfatter kun 12,9 % af dosis. Levocetirizin udskilles både ved glomerulær filtration og ved aktiv tubulær sekretion.

Særlig population

*Nedsat nyrefunktion*

Den tilsyneladende clearance af levocetirizin fra kroppen er korreleret med kreatininclearance. Det anbefales derfor at justere doseringsintervallerne for levocetirizin baseret på kreatininclearance hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion. Hos personer med nyresygdom i anurisk slutstadie er den totale clearance fra kroppen nedsat med ca. 80 % sammenlignet med raske personer. Mængden af levocetirizin, der bliver fjernet i løbet af en standardmæssig 4 timers 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 clearance 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 323 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 en gang daglig til børn i alderen 6 måneder til 5 år forventes at resultere i plasmakoncentrationer svarende til dem hos voksne, som fik 5 mg en gang daglig.

*Ældre*

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data vedrørende ældre forsøgspersoner. Efter gentagne orale doser på 30 mg levocetirizin en gang daglig 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 effekt 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.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Virkningen på histamininducerede hudreaktioner er uafhængig af plasmakoncentrationerne.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

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

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Vandfri kolloid silica

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

*Opadry White 03B28796* bestående af:

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

30 måneder.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Al/PA/Al/PVC-blisterark i foldeæske.

Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest

Gyömrői út 19-21

Ungarn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

46711

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. november 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. april 2019