

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydroxyzine Bluefish AB 10 mg filmdragerad tablett
Hydroxyzine Bluefish AB 25 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 10 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg hydroxizinhydroklorid.
En 25 mg filmdragerad tablett innehåller 25 mg hydroxizinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

En 10 mg filmdragerad tablett innehåller 22 mg laktos (monohydrat).
En 25 mg filmdragerad tablett innehåller 55 mg laktos (monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

10 mg filmdragerad tablett: Vit till benvit 5,0 mm rund bikonvex filmdragerad tablett.

25 mg filmdragerad tablett: Vit till benvit, 10,0 mm x 4,0 mm oval bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av ångest hos vuxna.
Symtomatisk behandling av pruritus hos vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hydroxyzine Bluefish AB ska användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga behandlingstid.

Symtomatisk behandling av ångest

Vuxna

50 mg dagligen fördelat på 3 administreringstillfällen med 12,5 mg, 12,5 mg, 25 mg, där den större dosen kan tas på kvällen.

Vid svårare fall kan doser upp till 100 mg/dag användas. Den maximala dygnsdosen för vuxna är 100 mg/dag.

Läkemedelsbehandling av ångest ska alltid vara en stödåtgärd. Behandlingen ska i möjligaste mån inledas, följas upp och avslutas av samma läkare.

Symtomatisk behandling av pruritus

Vuxna

Startdosen är 25 mg på kvällen (cirka en timme före läggdags), därefter vid behov upp till 25 mg totalt 3-4 gånger per dag. Den maximala dygnsdosen för vuxna är 100 mg/dag.

Barn ≥6-17 år:

1 mg/kg/dag upp till 2 mg/kg/dag i uppdelade doser (se 5.2).

Den maximala dygnsdosen för barn som väger upp till 40 kg är 2 mg/kg/dag.

Den maximala dygnsdosen för barn som väger över 40 kg är 100 mg/dag.

Dosjustering

Dosen ska justeras inom angivet dosintervall beroende på hur patienten svarar på behandlingen.

Särskilda populationer

Äldre

Hos äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med hälften av rekommenderad dos på grund av förlängd effekt. Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre. Maximala dygnsdosen för äldre är 50 mg/dag (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen ska minskas hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion på grund av minskad utsöndring av dess metabolit cetirizin. Se följande tabell och justera dosen enligt anvisningarna.

Dosjustering för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

Grupp	eGFR (ml/min)	Procentandel av rekommenderad dos
Lätt nedsatt njurfunktion	60 - < 90	100%
Måttligt nedsatt njurfunktion	30 - < 60	50%
Svårt nedsatt njurfunktion	15 - < 30	25%
Terminal njursvikt (ESRD)	< 15	25% 3 gånger i veckan

Dosminskningarna syftar till att undvika överexponering för den klådstillande metaboliten cetirizin. Den anxiolytiska effekten medierad av hydroxizin kan påverkas vid dosminskning. Individuell utvärdering rekommenderas efter dosminskning.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion och minskning av dosen ska övervägas.

Pediatrisk population

Hydroxyzine Bluefish AB filmdragerade tabletter rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom de kan ha svårt att svälja tabletter.

Säkerhet och effekt för hydroxizin för barn under 12 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas med en tillräcklig mängd vatten. Tabletterna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, cetirizin, andra piperazinderivat, aminofyllin, etylendiamin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med porfyri.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter med känd förvärvad eller ärftlig form av förlängning av QT-intervallet.
- Patienter med känd riskfaktor för förlängning av QT-intervallet såsom känd hjärtkärlsjukdom, uttalad störning i elektrolytbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), hereditet för plötslig hjärtdöd, uttalad bradykardi, samtidig användning av läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet och/eller inducera Torsade de Pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Hydroxizin ska ges med försiktighet till patienter med ökad risk för krampanfall.

Yngre barn är mer benägna att få biverkningar relaterade till centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8). Krampanfall har rapporterats mer frekvent för barn än för vuxna.

På grund av hydroxizins potentiella antikolinergiska effekt bör försiktighet iakttas vid behandling av äldre patienter, patienter med glaukom, urinvägsobstruktion, minskad gastrointestinal rörlighet, myasthenia gravis eller demens.

Kardiovaskulära effekter

Hydroxizin har förknippats med förlängning av QT-intervallet i elektrokardiogram. Efter marknadsföringen har fall av förlängning av QT-intervallet och Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använder hydroxizin. De flesta av dessa patienter hade andra riskfaktorer, elektrolytstörningar och samtidig annan behandling som kan ha bidragit (se avsnitt 4.8).

Hydroxizin ska användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga behandlingstid.

Behandling med hydroxizin ska avbrytas om tecken eller symtom som kan förknippas med hjärtarytmi uppträder, och patienten ska omedelbart kontakta sjukvården.

Patienter ska uppmanas att genast rapportera symtom från hjärtat.

Cerebrovaskulära effekter

En omkring 3 gånger ökad risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska neuroleptika bland patienter med demens. Bakomliggande mekanistisk förklaring till denna riskökning är okänd. En ökad risk även för andra neuroleptika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Hydroxizin bör därför ges med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Doseringen bör reduceras för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Leverfunktionen bör monitoreras hos patienter med nedsatt leverfunktion som regelbundet får hydroxizin.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hydroxizin ska användas med försiktighet hos patienter med moderat och svårt nedsatt njurfunktion och dosen ska reduceras (se avsnitt 4.2). I synnerhet ska försiktighet iakttas vid dosjustering hos patienter med terminal njursvikt (ESRD) eftersom det finns begränsade kliniska data avseende säkerhet och effekt.

Äldre

Hydroxizin rekommenderas inte till äldre patienter på grund av minskad eliminering av hydroxizin i denna population jämfört med vuxna och ökad risk för biverkningar (t ex antikolinergiska effekter) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med halva rekommenderade dosen, på grund av förlängd effekt (se avsnitt 4.2).

Dosanpassning kan krävas om hydroxizin används samtidigt med andra CNS-depressiva läkemedel eller läkemedel som har antikolinergiska egenskaper (se avsnitt 4.5).

Samtidigt intag av alkohol och hydroxizin bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Behandlingen bör avbrytas minst 5 dagar före allergitest eller bronkial metakolinprovokation för att undvika påverkan på testresultaten (se avsnitt 4.5).

Vid höga doser kan muntorrhet uppträda varför patienten bör informeras om denna risk och iaktta god mun- och tandhygien

Förskrivaren bör diskutera den förväntade behandlingens längden med patienten samt informera om de initiala vanliga biverkningarna.

Hydroxyzine Bluefish AB innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Hydroxyzine Bluefish AB innehåller natrium.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

Samtidig behandling med hydroxizin och läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och/eller inducera Torsade de Pointes ökar risken för hjärtarytmier, t ex klass IA antiarytmika (t ex kinidin, disopyramid), klass III-antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa antipsykotika (t ex haloperidol), vissa antidepressiva (t ex citalopram, escitalopram), vissa antimalariamedel (t ex meflokin, hydroxiklorokin), vissa antibiotika (t ex erytromycin, levofloxacin, moxifloxacin), vissa antimykotika (t ex pentamidin), vissa gastrointestinala läkemedel (t ex prukaloprid), vissa läkemedel som används vid cancer (t ex toremifen, vandetanib) och metadon. Därför är dessa kombinationer kontraindicerade (se avsnitt 4.3).

Ej rekommenderade kombinationer

Betahistin och antikolinesterasläkemedel

Hydroxizinhydroklorid antagoniserar effekterna av betahistin och antikolinesteraser.

Allergitestning

Behandlingen bör avbrytas minst 5 dagar före allergitest eller bronkial metakolinprovokation för att undvika påverkan på testresultaten.

MAO-hämmare

Samtidig administrering av hydroxizinhydroklorid med monoaminoxidashämmare ska undvikas.

Kombinationer som kräver försiktighet

Läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi

Försiktighet ska vidtas för läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi.

Dämpande medel för det centrala nervsystemet

Patienter ska informeras om att hydroxizinhydroklorid kan potentiella effekterna av läkemedel med dämpande effekt på det centrala nervsystemet eller aktiva substanser med antikolinergiska egenskaper. Dosen ska anpassas på individbasis.

Alkohol

Alkohol potentierar effekten av hydroxizin.

Adrenalin

Hydroxizinhydroklorid motverkar adrenalinets pressorverkan (se 4.9).

Fenytoin

Hydroxizin antagoniserade fenytoins verkan mot krampryckningar hos råttor.

Cimetidin

Cimetidin 600 mg två gånger om dagen har visats öka serumkoncentrationerna för hydroxizinhydroklorid med 36 % och minska toppkoncentrationer av metaboliten cetirizin med 20 %.

CYP2D6-substrat

Hydroxizinhydroklorid är en hämmare av CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/ml) och kan vid höga doser orsaka läkemedelsinteraktioner med CYP2D6-substrat:

- betablockerare (metoprolol, propafenon, timolol)
- SSRI (fluoxetin, fluvoxamin)
- antidepressiva medel (amitriptylin, klomipramin, desipramin, duloxetin, imipramin, paroxetin, venlafaxin)
- antipsykotika (aripiprazol, haloperidol, risperidon, tioridazin)
- kodein, dextrometorfan, flekainid, mexiletin, ondansetron, tamoxifen, tramadol.

UDP-glukuronyltransferaser och cytokrom P450

Det är osannolikt att hydroxizin försämrar metabolismen för de läkemedel som utgör substrat för cytokrom P450 2C9, 2C19 och 3A4 samt UDP-glukuronyltransferaser.

CYP3A4/5-hämmare

Hydroxizin metaboliseras av alkoholdehydrogenas och CYP3A4/5 och en ökning av hydroxizinkoncentrationen i blodet kan förväntas när hydroxizin administreras samtidigt med läkemedel som är kända potenta hämmare av dessa enzym. Exempel på potenta hämmare av CYP3A4/5 är telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, och vissa HIV-proteashämmare inkluderande atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, lopinavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, och tipranavir/ritonavir och exempel på potenta hämmare av alkoholdehydrogenas är disulfiram och metronidazol. Ingen interaktion förväntas av hydroxizin på CYP3A4/5-substrat.

Tiaziddiuretika

Försiktighet bör iakttas vid samtidig medicinering med läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi), då detta ökar risken för maligna arytmier (se även avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller en begränsad mängd data från användningen av hydroxizin hos gravida kvinnor. Hydroxizin passerar placentabarriären, vilket leder till högre koncentrationer hos fostret än hos modern. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Hydroxyzine är därför kontraindicerad under graviditeten.

Hos nyfödda, vilkas mödrar fick hydroxizin under sen graviditet och/eller förlossning, har följande symtom observerats omedelbart eller några få timmar efter födseln: hypotoni, rörelsestörningar inklusive extrapyramidala symtom, kloniska rörelser, CNS-depression, neonatal hypoxi eller urinretention.

Amning

Cetirizin, den huvudsakliga metaboliten av hydroxizinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Även om inga formella studier om utsöndringen av hydroxizinhydroklorid i bröstmjolk har genomförts har allvarliga effekter observerats i nyfödda/spädbarn som ammar vars mödrar behandlades med hydroxizinhydroklorid. Hydroxizin är därför kontraindicerat under amning. Amning måste avbrytas om behandling med hydroxizin behövs.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydroxizin kan försämra reaktions- och koncentrationsförmågan. Patienter ska uppmärksammas på detta och manas till försiktighet vid bilkörning och hantering av maskiner. Samtidigt intag av hydroxizin och alkohol eller andra lugnande läkemedel ska undvikas eftersom det förstärker effekterna på reaktions- och koncentrationsförmågan.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen av de sederande antihistaminerna är CNS-depression. Effekterna varierar från lätt dåsighet till djup sömn och omfattar trötthet, yrsel och försämrad koordination. Paradoxal stimulation kan tidvis förekomma, särskilt vid höga doser och hos barn och äldre. Om sederande effekter inträffar, kan de avta efter ett par dagars behandling. Andra vanliga biverkningar omfattar antikolinerg aktivitet, överkänslighetsreaktioner, huvudvärk, psykomotorisk nedsatthet och antimuskarina effekter.

A. Kliniska prövningar

Oral administrering av hydroxizinhydroklorid:

I tabellen nedan visas biverkningar som rapporterats från placebokontrollerade studier med en frekvens på minst 1 % för hydroxizinhydroklorid. Studierna omfattar 735 patienter som fick hydroxizinhydroklorid på upp till 50 mg per dag och 630 patienter som fick placebo.

Biverkning (PT)	% biverkningar för hydroxizin	% biverkningar för placebo
Sömnighet	13,74	2,70
Huvudvärk.	1,63	1,90
Trötthet	1,36	0,63
Muntorrhet	1,22	0,63

B. Erfarenheter efter marknadsintroduktion

Tabellen nedan visar, per organgrupp och per frekvens, de biverkningar som rapporterats under tiden som produkten marknadsförts.

Frekvensen har uppskattats genom att använda följande definitioner:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

Ingen känd frekvens: Trombocytopeni

Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighet

Mycket sällsynta: Anafylaktisk chock

Psykiatriska tillstånd:

Mindre vanliga: Agitation, förvirring
Sällsynta: Desorientering, hallucinationer
Ingen känd frekvens: Aggression, depression, tics

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Sedom
Mindre vanliga: Yrsel, sömnlöshet, tremor
Sällsynta: Krampanfall, dyskinesi
Ingen känd frekvens: Dystoni, parestesi, synkope

Ögon:

Sällsynta: Störningar i ackommodationsförmågan, dimsyn
Ingen känd frekvens: Okulogyr kris

Hjärtat:

Sällsynta: Hjärtstillestånd, ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi
Ingen känd frekvens: Ventrikulära arytmier (t ex Torsade de Pointes), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)

Blodkärl:

Sällsynta: Hypotoni

Andningsvägar, bröstkor och mediastinum:

Mycket sällsynta: Bronkospasmer

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Illamående
Sällsynta: Förstoppning, kräkningar
Ingen känd frekvens: Diarré

Lever och gallvägar:

Sällsynta: Onormalt leverfunktionstest
Ingen känd frekvens: Hepatit

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: Klåda, erytema utslag, makulopapulösa utslag, urtikaria, dermatit
Mycket sällsynta: Angioneurotiskt ödem, ökad svettning, fixt läkemedelsutslag, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom
Ingen känd frekvens: Bullös sjukdom, t ex toxisk epidermal nekrolis, pemfigoider

Njurar och urinvägar:

Sällsynta: Urinretention
Ingen känd frekvens: Dysuri, enures

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: Sjukdomskänsla, feber
Ingen känd frekvens: Asteni, ödem

Undersökningar och provtagningar:

Ingen känd frekvens: Viktökning

Behandling med neuroleptika kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet och kardiella arytmier. Fall av plötslig död som kan ha kardiell orsak (se avsnitt 4.4) har rapporterats vid behandling med sådana läkemedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

60–100 mg hydroxizinhydroklorid som gavs till ett 2-årigt barn resulterade i ingen till lindrig förgiftning och 300 mg hydroxizin som gavs till ett 2-årigt barn resulterade i allvarlig förgiftning. 1–1,5 g hydroxizin som gavs till vuxna orsakade lindrig förgiftning. 1,5–2,5 g hydroxizinhydroklorid som gavs till vuxna resulterade i måttlig förgiftning.

Symtom

Symtom som observerats efter en stor överdosering har huvudsakligen förknippats med kraftiga antikolinerga effekter, depression av det centrala nervsystemet eller paradoxal stimulering av det centrala nervsystemet. Till symtomen hör illamående, kräkningar, takykardi, pyrexia, sömnhet, ändrade pupillreflexer, darrningar, förvirring eller hallucinationer. Dessa effekter kan följas av minskad medvetenhet, andningsdepression, krampräckningar, hypotension eller hjärtarytmi inklusive bradykardi. Fördjupad koma, kardiovaskulär kollaps och andningsstopp kan inträffa. Förlängning av QT-intervallet och fall med dödliga arytmier har rapporterats vid överdosering med neuroleptika.

Behandling

Symtomatisk behandling och stödbehandling indiceras. Magpumpning med endotrakeal intubering kan utföras om en kliniskt signifikant mängd läkemedel har intagits. Aktiverat kol ska övervägas, men det finns få data som stödjer effekten. Det finns ingen specifik antidot. Status för luftvägar, andningsvägar och cirkulation måste noga övervakas med kontinuerliga EKG-registreringar och adekvat tillgång till syre måste finnas. Övervakning av hjärtfrekvensen och blodtrycket måste utföras till patienten är fri från symtom under 24 timmar. Det är tveksamt om hemodialys eller peritoneal dialys har något värde.

Patienter med förändringar i det mentala tillståndet ska undersökas för att avgöra samtidig användning av andra läkemedel eller alkohol och vid behov ges syre, naloxon, glukos och tiamin.

Noradrenalin eller metaraminol ska administreras när ett behov av stimulering av blodtrycket föreligger. Ge inte adrenalin eftersom det kan sänka blodtrycket ytterligare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lugnande medel, ataraktika, difenylmetylpiperazinderivat, ATC-kod: N05BB01

Den aktiva substansen, hydroxizinhydroklorid, är ett difenylmetanderivat, som inte tillhör samma kemiska grupp som fenotiaziner, reserpin, meprobamat och bensodiazepiner.

Verkningsmekanism

Hydroxizinhydroklorid är en snabbt verkande H₁-receptorantagonist med kraftiga klådhämmande och antiallergiska egenskaper. Effekt nås efter ca 1 timme och kvarstår minst 24 timmar.

Hydroxizinhydroklorid har också en lugnande effekt, som beror på dess verkan på formatio reticularis. Effekten är märkbar efter ca 15 minuter och kvarstår ca 12 timmar. Hydroxizinhydroklorid har också antikolinerg, spasmolytisk och adrenolytisk verkan.

Farmakodynamisk effekt, klinisk effekt och säkerhet

Hydroxizinhydroklorid har experimentellt funnits ha antihistamineffekter och bronkodilaterande effekter och effekterna har bekräftats kliniskt. En antiemetisk effekt har dessutom påvisats i både apomorfintest och veriloidtest. Farmakologiska och kliniska studier indikerar att hydroxizinhydroklorid i terapeutisk dos inte ökar gastrisk utsöndring eller aciditet och i de flesta fallen ger milda antisekretoriska fördelar. Nässelfeber och rodnad hos friska frivilliga vuxna och barn har visats minska när huden först injiceras med histamin eller antigener. Hydroxizinhydroklorid har även visat sig vara verkningsfull i minskning av klåda för olika typer av urtikaria, eksem och dermatit.

Vid leversvikt kan verkan av en dos antihistamin vara så lång tid som 96 timmar efter dosering.

EEG-studier som genomförts med friska frivilliga har visat att läkemedlet har en anxiolytisk-sederande profil. En anxiolytisk effekt bekräftades i ett antal klassiska psykometriska tester. Man fann i polygrafiska sömnstudier med patienter som led av ångest och sömnlöshet att den totala varaktigheten av sömnen ökade, totala tiden med nattlig vakenhet minskade och att tiden det tog att somna minskade efter både enkeldosen på 50 mg och upprepad dosering. Muskelspänning fanns minska i överdrivet ängsliga patienter med en daglig dos på 3 x 50 mg. Minnesstörningar observerades inte. Patienter med ångest uppvisade inte några symtom på abstinens efter 4 veckors behandling.

Insättande av effekt

Antihistamineffekten börjar cirka 1 timme efter en oral dos. Sederande effekt börjar 30–45 minuter efter det att en tablett tagits. Hydroxizinhydroklorid har även en spasmolytisk effekt. Dess affinitet för muskarina receptorer är låg. Hydroxizinhydroklorid har låg analgesisk effekt.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska egenskaperna och den antipruritiska verkan av hydroxizinhydroklorid studerades hos 12 barn (medelålder $6,1 \pm 4,6$ år) med uttalad atopisk dermatit, där varje barn fick en enstaka oral dos på 0,7 mg/kg. Pruritis undertrycktes signifikant i mellan 1 och 24 timmar efter administreringen av dosen, med mer än 85 % undertryckande i mellan 2 och 12 timmar. Den potenta antipruritiska verkan kvarstår även när serumkoncentrationerna för den aktiva substansen är låga (endast 10 % av de maximalt uppnådda nivåerna). Hos barn tycks de biologiska effekterna av hydroxizinhydroklorid vara mycket långvarigare än vad som skulle förutses utifrån halveringstiderna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hydroxizinhydroklorid absorberas snabbt från magtarmkanalen. Maximum plasmakoncentration ($C_{\max}$) har visats inträffa cirka 2 timmar ($t_{\max}$) efter oral administrering. Efter enstaka doser på 25 mg och 50 mg hos vuxna är $C_{\max}$ normalt 30 respektive 70 ng/ml. Hastigheten och utsträckningen av exponeringen för hydroxizinhydroklorid är ungefär samma om det ges som tablett eller som lösning. Efter upprepad dosering en gång per dag ökar koncentrationen med ungefär 30 %. Oral biotillgänglighet för hydroxizinhydroklorid jämfört med intramuskulär (IM) administrering är cirka 80 %.

Distribution

Hydroxizinhydroklorid distribueras vitt i kroppen och är i allmänhet mer koncentrerat i vävnaderna än i plasma. Den skenbara distributionsvolymen är 7-16 l/kg hos vuxna. Hydroxizinhydroklorid upptas i huden efter oral administrering. Koncentrationerna av hydroxizin i huden är högre än serumkoncentrationerna efter administrering av både enstaka och multipla doser.

Hydroxizinhydroklorid passerar blod-hjärn- och placentabariärerna, vilket kan leda till högre koncentrationer hos fostret än hos modern.

Metabolism

Hydroxizinhydroklorid metaboliseras i hög grad. Bildandet av den huvudsakliga metaboliten cetirizin, en karboxylisk syra (cirka 45 % av en oral dos) medieras av alkoholdehydrogenas. Metaboliten har signifikanta perifera H1-antagonistegenskaper. Till andra identifierade metaboliter hör N-dealkylerade och O-dealkylerade metaboliter med en halveringstid i plasma på 59 timmar. Dessa metaboliska banor medieras primärt av CYP3A4/5.

Eliminering

Hydroxizins halveringstid hos vuxna är cirka 14 timmar (7-20 h). Halveringstiden för den huvudsakliga metaboliten cetirizin hos vuxna är cirka 10 timmar. Plasmaclearance (CL/F) beräknad efter en oral dos är enligt studie 13 ml/min/kg. Endast 0,8 % av dosen utsöndras oförändrat i urinen efter en oral dos. Cetirizin utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen (25 % av en oral dos av hydroxizinhydroklorid).

Särskilda populationer

Äldre

Hydroxizins farmakokinetiska egenskaper hos äldre undersöktes hos 9 friska äldre försökspersoner ($69,5 \pm 3,7$ år) efter en enkel dos på 0,7 mg/kg. Hydroxizins halveringstid ökade till 29 timmar och den skenbara distributionsvolymen steg till 22,5 l/kg. En minskning av den dagliga dosen rekommenderas hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Hydroxizins farmakokinetik utvärderades hos 12 barn ($6,1 \pm 4,6$ år; $22,0 \pm 12,0$ kg) efter en oral dos på 0,7 mg/kg. Oral plasmaclearance per kg var cirka 2,5 gånger högre än hos vuxna. Halveringstiden var kortare än hos vuxna. Den var cirka 4 timmar hos 1 år gamla spädbarn och 11 timmar hos 14 år gamla ungdomar och ökar med åldern. Doseringen ska anpassas efter barnet (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion sekundärt mot primär levercirrhos var plasmaclearance (CL/F) cirka 66 % av normala försökspersoner. Halveringstiden ökade till 37 timmar och serumkoncentrationer av den karboxyliska syran, metaboliten cetirizin, var högre än hos unga försökspersoner med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hydroxizins farmakokinetiska egenskaper studerades hos 8 försökspersoner med uttalat nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 24 ± 7 ml/min). Exponeringen (AUC) av hydroxizinhydroklorid förändrades inte signifikant, medan den ökade nästan 5-faldigt för den karboxyliska syran, metaboliten cetirizin. Denna metabolit avlägsnades inte effektivt med dialys. För att undvika signifikant ackumulering av cetirizin efter upprepade doser av hydroxizinhydroklorid bör den dagliga dosen av hydroxizinhydroklorid minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor och kanin sågs missbildningar och aborter av foster vid 50 mg/kg hydroxizin.

Hydroxizin vid en koncentration av 3 μ M ökade varaktigheten av aktionspotentialen i isolerade Purkinje-fibrer från hund vilket tyder på interaktion med kaliumkanalerna som är involverade i repolariseringsfasen. Vid högre koncentrationer, 30 μ M, observerades en markant minskning av varaktigheten av aktionspotentialen vilket tyder på en interaktion med kalcium- och/eller natriumströmmar. Hydroxizin orsakade hämning av kalium (I_{Kr}) strömmen i hERG-kanaler uttryckta i däggdjursceller, med en IC_{50} av 0,62 μ M, en koncentration som är mellan 10 och 60 gånger högre än

terapeutiska koncentrationer. De hydroxizinkoncentrationer som krävs för att ge elektrofysiologiska effekter på hjärtat är dock 10 till 100 gånger högre än de som krävs för att blockera H1 och 5-HT2-receptorer. Hos obundna, ej sövda hundar som monitorerats med telemetri, gav hydroxizin och dess enantiomerer liknande kardiovaskulära profiler om än med några mindre skillnader. I en första telemetri-studie på hund så gav hydroxizin (21 mg/kg oralt) en något ökad hjärtfrekvens och förkortade PR och QT-intervall. Det gav ingen påverkan på QRS och QTc intervall, och därmed är dessa små förändringar sannolikt inte av klinisk relevans vid normala terapeutiska doser.

Liknande effekter på hjärtfrekvensen och PR-intervall har observerats i en andra telemetri-studie på hund, där avsaknaden av effekter av hydroxizin på QTc-intervallet bekräftades vid upp till en oral engångsdos av 36 mg/kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk
Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos
Makrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/PVdC-Aluminiumblister:

Inga särskilda temperaturanvisningar.

HDPE-burk:

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De 10 mg och 25 mg filmdragerade tabletterna tillhandahålls i PVC/PVdC-Aluminiumblister och HDPE-burkar.

10 mg:

PVC/PVdC-Aluminiumblister

10, 20, 25, 30, 50, 60, 84, 90, 100 och 250 tabletter.

HDPE-burk med barnskyddande polypropenlock och torkmedlet kiselgel
25, 30, 84 och 100 tabletter.

HDPE-burk med polypropenlock och torkmedlet kiselgel
250 tabletter. Denna förpackning är för dosdispensering.

25 mg:

PVC/PVdC-Aluminiumblister
10, 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 100 och 250 tabletter.

HDPE-burk med barnskyddande polypropenlock och torkmedlet kiselgel
20, 25, 28, 30, 50, 60 och 100 tabletter.

HDPE-burk med polypropenlock och torkmedlet kiselgel
250 tabletter. Denna förpackning är för dosdispensering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 64353
25 mg: 64354

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-12-19
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-10