

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydroxyzine EQL Pharma 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg hydroxyzinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 69,8 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, avlång, bikonvex filmdragerad tablett med skåra på båda sidorna.
Tabletten kan dela i lika delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av urtikaria och pruritus.

Symtomatisk behandling av ångest hos vuxna där ingen alternativ medicinering indiceras.

Hydroxyzine EQL Pharma indiceras hos vuxna, ungdomar och barn 5 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hydroxyzine EQL Pharma ska titreras individuellt enligt patientens behov.

Hydroxyzine EQL Pharma ska användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga behandlingstid.

Urtikaria och pruritus

Vuxna och ungdomar (≥12 år):

Första dos: 25 mg på kvällen, kan ökas - vid behov - till upp till 4 gånger 25 mg per dag.

Barn (≥5–11 år):

1-2 mg/kg kroppsvikt/dag indelat i 2-3 doser.

Symtomatisk behandling av ångest hos vuxna

Vuxna:

50 mg (i skilda enkla doser).

Maximala dygnsdosen för vuxna och barn som väger över 40 kg är 100 mg/dag.

Läkemedelsbehandling av ångest och oro ska alltid vara en stödåtgärd. Behandling ska alltid startas, följas upp och slutföras med samma läkare.

Särskilda populationer

Dosen ska justeras inom det rekommenderade dosintervallet och i förhållande till patientens respons på behandlingen.

Äldre

Hos äldre är det tillrådligt att börja med halva den rekommenderade dosen på grund av den utdragna verkan. Maximala dygnsdosen för äldre är 50 mg/dag (se avsnitt 4.4). Den lägsta möjliga dosen ska väljas vid behandlingen av äldre patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosen ska minskas hos patienter med måttligt till uttalat nedsatt njurfunktion på grund av minskad exkretion av dess metabolit cetirizin.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas att minska den dagliga dosen med 33 %.

Pediatrisk population

Hydroxyzine EQL Pharma ska inte användas hos pediatrika patienter under 5 års ålder. Maximala dygnsdosen för barn och ungdomar som väger upp till 40 kg är 2 mg/kg/dag.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, cetirizin, andra piperazinderivat, aminofyllin eller etylendiamin eller mot något av hjälpämnena som anges i avsnitt 6.1
- 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 Särskilda varningar och särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Hydroxyzine EQL Pharma ska administreras med försiktighet för patienter med ökad risk för krampryckningar.

Yngre barn är mer mottagliga för biverkningar i samband med stimulering av centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8). Krampryckningar rapporteras oftare hos barn än hos vuxna.

På grund av potentiella antikolinerga effekter krävs försiktighet vid behandlingen av

- äldre patienter

- patienter med glaukom
- urinretention
- sänkt gastrointestinal motilitet
- myasthenia gravis
- 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).

Försiktighet krävs med patienter med predisposition för hjärtdysrytmier, inklusive elektrolyttrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi), med befintliga hjärtbesvär eller som samtidigt behandlas med ett potentiellt arytmogeniskt läkemedel. Andra behandlingar bör övervägas.

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.

En ungefär 3 gånger större risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska försök med vissa atypiska antipsykotika hos patienter med demens. Den underliggande mekanismen för detta är okänd. Ökad risk med andra antipsykotika eller andra patientpopulationer kan uteslutas. Administrera hydroxyzinhydroklorid med försiktighet hos patienter med risk för stroke.

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).

Dosen med Hydroxyzine EQL Pharma bör minskas hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Höga doser kan resultera i muntorrhet och patienten bör informeras om detta och om att ha god mun- och tandhygien.

Dosjusteringar kan krävas om Hydroxyzine EQL Pharma används samtidigt med andra dämpande medel för det centrala nervsystemet eller med läkemedel med antikolinerga egenskaper (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Hydroxyzine EQL Pharma och alkohol ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Behandling ska avbrytas minst 5 dagar före testning av huden för allergi eller bronkiell provokationstestning med metakolin för att undvika inverkan på testresultaten (se avsnitt 4.5). Hydroxyzine EQL Pharma innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, lappaktasbrist eller bristande absorption av glukosgalaktos ska inte ta detta läkemedel.

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).

Kombinationer som kräver försiktighet

Försiktighet ska vidtas för läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi.

Hydroxizin metaboliseras av alkoholdehydrogenas och CYP3A4/5 och en ökning av hydroxizin-koncentrationen i blodet kan förväntas när hydroxizin administreras samtidigt med läkemedel som är kända potenta hämmare av dessa enzymer.

Dämpande medel för det centrala nervsystemet

Patienter ska informeras om att hydroxyzinhydroklorid kan potentiella effekterna av dämpande medel för det centrala nervsystemet. Dosens ska anpassas på individbasis.

Alkohol

Alkoholen potentiella effekterna av hydroxyzinhydroklorid.

Betahistin och antikolinesterasläkemedel

Hydroxyzinhydroklorid antagoniserar effekterna av betahistin och antikolinesteraser.

Allergitestning

Behandlingen ska avbrytas minst 5 dagar före allergitestning eller bronkiell provokation med metakolin för att undvika inverkan på testresultaten.

MAO-hämmare

Samtidig administrering av hydroxyzinhydroklorid med monoaminoxidashämmare ska undvikas.

Adrenalin

Hydroxyzinhydroklorid motverkar adrenalinets pressorverkan.

Fenytoin

Hydroxyzinhydroklorid antagoniserade fenytoins verkan mot krampryckningar hos råttor.

Cimetidin

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

CYP2D6-substrat

Hydroxyzinhydroklorid 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-substrats:

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

UDP-glukuronyltransferas och cytokrom P450

Hydroxyzinhydroklorid har ingen hämmande inverkan vid 100 µM på isoformerna 1A1 och 1A6 av UDP-glukuronyltransferas i humana levermikrosomer. Det hämmar isoformer av cytokrom P450 2C9, 2C19 och 3A4 vid koncentrationer (IC₅₀: 103 till 140 µM; 46 till 52 µg/ml) som ligger väl över topplasmakoncentrationer. Metaboliten cetirizin vid 100 µM har ingen hämmande inverkan på isoformer av cytokrom P450 i human lever (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4) och UDP-glukuronyltransferas. Det är därför osannolikt att hydroxyzinhydroklorid förhindra metabolismen av läkemedel som är substrat för dessa enzymer.

Tiaziddiuretika

Samtidig användning av aktiva substanser som kan orsaka elektrolytrubbningar, som t.ex. tiaziddiuretika (hypokalemi), ska undvikas eftersom de ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller en begränsad mängd data från användningen av hydroxyzinhydroklorid hos gravida kvinnor. Hydroxyzinhydroklorid korsar placentabarriären, vilket kan högre koncentrationer hos fostret än hos modern. Följande händelser observerades omedelbart efter eller några få timmar efter födseln hos nyfödda vars mödrar fick hydroxyzinhydroklorid under graviditeten och/eller födseln; hypotoni, rörelserubbningar inklusive extrapyramidala rubbningar, kloniska rörelser, depression av centrala nervsystemet, neonatal hypoxi eller urinretention. Djurstudier har påvisat toxicitet i fortplantningssystemet (se avsnitt 5.3). Hydroxyzine EQL Pharma är därför kontraindicerad under graviditeten.

Amning

Cetirizin, den huvudsakliga metaboliten för hydroxyzinhydroklorid utsöndras i human mjölk. Även om inga formella studier om utsöndringen av hydroxyzinhydroklorid i human mjölk har genomförts har allvarliga effekter observerats i nyfödda/spädbarn som ammar vars mödrar behandlades med hydroxyzinhydroklorid. Hydroxyzine EQL Pharma kontraindiceras därför under amning. Amning måste avbrytas om behandling med Hydroxyzine EQL Pharma behövs.

Fertilitet

Det finns ingen information om inverkan av hydroxyzinhydroklorid på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydroxyzine EQL Pharma har måttlig till större inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör varnas om att deras förmåga att utföra aktiviteter som kräver mental alerthet eller fysisk koordination som t.ex. att använda maskiner eller framföra ett fordon kan försämrats.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av de sederande antihistaminerna är depression av det centrala nervsystemet. Effekterna varierar mellan lätt dåsig het till djup sömn och inkluderar slöhet, yrsel och bristande koordination. Paradoxal stimulering kan tidvis inträffa, särskilt vid höga doser och hos barn och äldre. Om sederande effekter inträffar kan de avta efter några dagars behandling. Andra vanliga biverkningar inkluderar antikolinerg aktivitet, överkänslighetsreaktioner, huvudvärk, nedsatt psykomotorisk funktion och antimuskarina effekter.

A Kliniska försök

Oral administrering av hydroxyzinhydroklorid:

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

Biverkning	% biverkningar av hydroxyzin	% biverkningar av placebo
Sömnighet	13,74	2,70
Huvudvärk	1,63	1,90
Trötthet	1,36	0,63
Muntorrhet	1,22	0,63

B Erfarenheter i eftermarknaden

I tabellen nedan visas de biverkningar som rapporterats medan produkten marknadsfördes.

Biverkningarna anges efter MedDRA-systemets organklasser. Bedömningen av biverkningar baserar sig på följande frekvensgrupperingar:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Ovanliga	($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$)
Ej kända	(kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet:

Ej kända: Trombocytopeni

Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner

Mycket sällsynta: Anafylax

Psykiska störningar:

Ovanliga: Oro, förvirring

Sällsynta: Desorientering, hallucinationer

Ej kända: Aggressivitet, depression, tics

Nervsystemet:

Vanliga: Sedomning

Ovanliga: Yrsel, sömnlöshet, darrningar

Sällsynta: Anfäll, dyskinesi

Ej kända: Dystoni, paraestesi

Ögon:

Sällsynta: Fokuseringsstörningar, dimsyn

Ej kända: Okulogyration

Hjärtat:

Sällsynta: Hjärtstillestånd, kammarfibrillering, kammartakykardi

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

Blodkär:

Sällsynta: Hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mycket sällsynta: Bronkospasm

Magtarmkanalen:

Ovanliga:	Illamående
Sällsynta:	Förstoppning, kräkningar
Ej kända:	Diarré

Lever och gallvägar:

Sällsynta:	Ökning av transaminaser, alkalisk fosfatas, bilirubin och glutamyl
------------	--

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta:	Pruritus, erytema, hudutslag, urtikaria, dermatit
Mycket sällsynta:	Angioödem, ökad svettning, "fixed drug eruption" (FDE), akut generaliserad pustolos (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsons-syndrom

Njurar och urinvägar:

Sällsynta:	Urinretention
Ej kända:	Dysuri, enures

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället:

Ovanliga:	Obehag, feber
Ej kända:	Asteni, ödem

Undersökningar:

Ej kända:	Viktökning
-----------	------------

Behandling med antipsykotiska läkemedel kan resultera i förlängning av QT-intervallet och hjärtarytmier. Fall med plötsliga dödsfall som kan vara hjärtrelaterade (se avsnitt 4.4) har rapporterats vid behandling med sådana läkemedel.

Barn och äldre

Barn och äldre är mer mottagliga för biverkningar.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet

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

Symtom

Symtom som observerats efter en stor överdosering av hydroxyzinhydroklorid 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, krampryckningar eller hypotension eller hjärtarytmi. 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. Maglavage 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. 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.

Det finns inget specifikt motmedel. Enligt litteraturen kan en terapeutisk dos med fysostigmin leda till allvarliga, livshotande antikolinerga effekter som är svårbehandlade och inte svarar på andra sammansättningar. Fysostigmin ska inte användas för att hålla patienten vaken. Om cykliska antidepressiva medel används kan administrering av fysostigmin leda till krampryckningar och hjärtstillestånd. Fysostigmin ska även undvikas hos patienter med rubbningar i retledningssystemet.

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.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoleptika, anxiolytika, difenylmetanderivat, ATC-kod: N05BB01

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

Verkningsmekanism

Hydroxyzinhydroklorid är inte ett kortikalt dämpande medel, men dess effekt kan bero på suppression i centrala nervsystemet av aktiviteten av vissa viktiga subkortikala områden.

Farmakodynamisk effekt, klinisk effekt och säkerhet

Hydroxyzinhydroklorid 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 hydroxyzinhydroklorid i terapeutisk dos inte ökar gastrisk utsöndring eller aciditet och i de flesta fallen ger antisekretoriska fördelar. Näselfeber och rodnad hos friska frivilliga vuxna och barn har visats minska när huden först injiceras med histamin eller antigener. Hydroxyzinhydroklorid 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. Muskelspanning 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. Hydroxyzinhydroklorid har även en sympatolytisk och spasmolytisk effekt. Dess affinitet för muskarina receptorer är låg. Hydroxyzinhydroklorid har låg analgesisk effekt.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska egenskaperna och den antipruritiska verkan av hydroxyzinhydroklorid studerades hos 12 barn (medelålder $6,1 \pm 4,6$ år) med uttalad atopisk dermatit, där varje barn fick en enkel 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 består även när serumkoncentrationerna för den aktiva substansen är låga (endast 10 % av de maximalt uppnådda nivåerna). Hos barn tycks de biologiska effekterna av hydroxyzinhydroklorid vara mycket långvarigare än vad som skulle förutses utifrån halveringstiderna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Hydroxyzinhydroklorid korsar placentabarriären, vilket kan leda till högre koncentrationer hos fostret än hos modern.

Biotransformering

Hydroxyzinhydroklorid 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

Hydroxyzins 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 hydroxyzinhydroklorid).

Särskilda populationer

Äldre

Hydroxyzins 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. Hydroxyzins halveringstid ökade till 29 timmar och

den synbara distributionsvolymen steg till 22,5 l/kg. En minskning av den dagliga dosen rekommenderas hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Hydroxyzins farmakokinetiska egenskaper 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

Hydroxyzins farmakokinetiska egenskaper studerades hos 8 försökspersoner med uttalat nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 24 ± 7 ml/min). Exponeringen (AUC) av hydroxyzinhydroklorid 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 hydroxyzinhydroklorid bör den dagliga dosen av hydroxyzinhydroklorid minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administreringen av 50 mg/kg hydroxyzinhydroklorid hos råttor och kaniner visade på deformeringar och missfall av foster.

Ökad varaktighet för verkningspotentialen i isolerade Purkinje-fibrer från hundar vid 3 μ M hydroxyzinhydroklorid kan antyda interaktion med kaliumkanaler som är involverade i ompolariseringsfasen. En högre koncentration, 30 μ M, uppvisade en signifikant minskning i varaktigheten för verkningspotentialen, vilket antyder en möjlig interaktion med kalcium- och/eller natriumströmmar. Hydroxyzinhydroklorid hade en hämmande effekt på kaliumflödet (I_{Kr}) i humana hERG-relaterade genkanaler uttryckt i däggdjursceller med en IC_{50} på 0,62 μ M, vilket är mellan 10 och 60 gånger högre än terapeutiska koncentrationer. Vidare är de koncentrationer av hydroxyzinhydroklorid som behövs för att påverka hjärtats elektrofysiologi 10-100 gånger högre än de som behövs för att blockera H_1 - och $5HT_2$ -receptorer. Hundar som övervakades med telemetri och inte var bundna och var vid medvetande uppvisade hydroxyzinhydroklorid och dess enantiomerer som liknar kardiovaskulära profiler om än med en del mindre skillnader. En initial telemetrisk studie med hundar visade att hydroxyzinhydroklorid (21 mg/kg oralt) ökade lindrigt hjärtfrekvensen och förkortade PR- och QT-intervallerna. Ingen effekt på QRS- och QTc-intervaller observerades och det är därför inte sannolikt att dessa mindre förändringar är kliniskt signifikanta vid normala terapeutiska doser.

Liknande effekter på hjärtfrekvensen och PR-intervallet observerades i en annan telemetrisk studie med hundar, där det bekräftades att en enkel dos med hydroxyzinhydroklorid på upp till 36 mg/kg inte hade någon effekt på QTc-intervallet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos, vattenfri
Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettens dragering:

Opadry white OY-58900 som innehåller:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Filmdragerade tabletter i blister av PVC/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar:

25 och 100 filmdragerade tabletter i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar användning och hantering samt destruktion (i tillämpliga fall)

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49565

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-08-14/2019-06-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-05-09