

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydroxyzine Medical Valley 10 mg filmdragerade tabletter

Hydroxyzine Medical Valley 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg hydroxizinhydroklorid.

25 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg hydroxizinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

10 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 56 mg laktosmonohydrat.

25 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

10 mg tabletter: Vita till benvita 5,5 mm runda, bikonvexa filmdragerade tabletter som är släta på båda sidor.

25 mg tabletter: Vita till benvita 8 mm runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en brytskåra på ena sidan och släta på den andra sidan.

Brytskåran för 25 mg tabletter är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av ångest hos vuxna.

Symtomatisk behandling av urtikaria och pruritus.

Hydroxyzine Medical Valley är avsett för vuxna, ungdomar och barn från 6 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hydroxyzine Medical Valley bör doseras individuellt enligt patientens behov och ska användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga behandlingstid.

Eftersom 10 mg och 25 mg tabletter inte kan delas i två lika stora doser ska andra lämpliga styrkor och beredningsformer innehållande hydroxizin administreras om en lägre dos än 10 mg eller om 12,5 mg krävs.

Urtikaria och pruritus

*Vuxna och ungdomar (≥ 12 år, >40 kg kroppsvikt): Startdos: 25-50 mg på kvällen.
Barn ($\geq 6-11$ år, ≤ 40 kg kroppsvikt): 10-25 mg på kvällen.*

Symtomatisk behandling av ångest hos vuxna

Vuxna:

10-50 mg (fördelat på 2-3 enskilda doser dagligen), upp till 100 mg/dag..

Samtliga indikationer:

Maximala dygnsdosen för vuxna och barn som väger 40 kg eller mer är 100 mg per dag.

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

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

Dosjusteringar

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

Hos äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med hälften av rekommenderad dos på grund av den förlängda effekten. 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

Dosen bör minskas hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Se följande tabell och justera dosen enligt anvisningarna.

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 klädstillande 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.

Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna ska sväljas med en tillräcklig mängd vatten. De filmdragerade 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.

- Porfyri
- Patienter med känd förvärvad eller ärftlig form av förlängning av QT-intervallet.
- Patienter med känd riskfaktor för förlängning av QT-intervallet såsom känd hjärtsjukdom, 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).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Hydroxyzine Medical Valley 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 potentiella antikolinerga effekter bör försiktighet iakttas vid behandling av:

- äldre patienter
- patienter med glaukom
- urinretention
- nedsatt 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). 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 med andra neuroleptika, andra patientpopulationer eller hydroxizin kan inte uteslutas. Administrera hydroxizinhydroklorid med försiktighet till patienter med risk för stroke.

Äldre patienter

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. antikolinerga effekter) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Om det används till äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med hälften av rekommenderad dos på grund av förlängd effekt (se avsnitt 4.2).

Dosen av Hydroxyzine Medical Valley bör minskas för patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (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.

Vid höga doser kan muntorrhet uppträda. Patienten bör informeras om denna risk och vikten av god mun- och tandhygien under behandlingen med hydroxizinhydroklorid.

Dosanpassning kan krävas om Hydroxyzine Medical Valley används samtidigt med andra CNS-depressiva läkemedel eller läkemedel som har antikolinerga egenskaper (se avsnitt 4.5).

Samtidigt intag av Hydroxyzine Medical Valley och alkohol bör undvikas (se avsnitt 4.5).

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

Man bör komma överens med patienten om behandlingens längd samt uppmärksamma patienten på de initiala biverkningarna.

Laktos

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

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), 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 kolinesterashämmare

Hydroxizin antagoniserar effekten av betahistin och kolinesterashämmare.

Allergitest

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

MAO-hämmare

Samtidig administrering av hydroxizin och monoaminoxidashämmare ska undvikas.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Bradykardi och läkemedel som inducerar hypokalemi

Försiktighet ska vidtas för läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi.

CNS-depressiva medel

Patienter ska informeras om att hydroxizin kan potentiella effekterna av CNS-depressiva medel eller aktiva substanser med antikolinerga egenskaper. Dosen ska anpassas på individbasis.

Alkohol

Alkohol potentierar effekterna av hydroxizin.

Cimetidin

Administrering av cimetidin 600 mg två gånger dagligen har visats öka serumkoncentrationen av hydroxizin med 36% och minska maxkoncentrationen av metaboliten cetirizin med 20%.

CYP2D6-substrat

Hydroxizin hämmar CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M: 1,7 μ g/ml) och kan, vid högre doser, orsaka läkemedelsinteraktioner med CYP2D6-substrat:

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

UDP-glukuronyltransferas 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, itraconazol, posakonazol, och vissa HIV-proteashämmare inkluderande atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, och tipranavir/ritonavir och exempel på potenta hämmare av alkoholdehydrogenas är disulfiram och metronidazol. Ingen interaktion med CYP3A4/5-substrat förväntas med hydroxizin .

Tiaziddiuretika

Samtidig användning av aktiva substanser som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi), bör undvikas då dessa ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hydroxyzine Medical Valley är kontraindicerat under graviditet.

Det finns inga eller en begränsad mängd data från användningen av hydroxizinhydroklorid i gravida kvinnor. Hydroxizinhydroklorid passerar placentabarriären, vilket kan leda till högre koncentrationer hos fostret än hos modern. Följande händelser observerades omedelbart efter eller några få timmar efter födseln hos nyfödda vars mödrar fick hydroxizinhydroklorid under graviditeten och/eller förlossningen; 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).

Amning

Amning måste avbrytas om behandling med Hydroxyzine Medical Valley behövs.

Cetirizin, den huvudsakliga metaboliten av hydroxizinhydroklorid, utsöndras i bröstmjolk. Även om inga formella studier har utförts angående utsöndringen av hydroxizinhydroklorid i bröstmjolk, så har allvarliga biverkningar visats hos nyfödda/spädbarn som ammas av hydroxizinhydrokloridbehandlade mödrar. Hydroxyzine Medical Valley är därför kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Det finns ingen information om inverkan av hydroxizinhydroklorid på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydroxyzine Medical Valley 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.

Samtidigt intag av hydroxizinhydroklorid och alkohol eller andra lugnande läkemedel ska undvikas eftersom det förstärker dessa effekter.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av de sederande antihistaminerna är depression av det centrala nervsystemet eller paradoxal stimulering av det centrala nervsystemet. Andra vanliga biverkningar inkluderar antikolinerg aktivitet och överkänslighetsreaktioner.

A. Kliniska prövningar

Oral administrering av hydroxizinhydroklorid:

Tabellen nedan visar de biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade studier med en frekvens på minst 1% för hydroxizinhydroklorid. Studierna inkluderar 735 patienter som fick hydroxizinhydroklorid i doser upp till 50 mg dagligen samt 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 marknadsföring

Tabellen nedan visar, per organklass 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet:

Ingen känd frekvens: Trombocytopeni

Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighet

Mycket sällsynta: Anafylaktisk chock

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: Agitation, förvirring

Sällsynta: Desorientering, hallucinationer

Ingen känd frekvens: Aggression, depression, tics

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Sederig

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: QT-förlängning (se avsnitt 4.4), ventrikulära arytmier (t.ex. Torsade de Pointes)

Blodkärl:

Sällsynta: Hypotoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mycket sällsynta: Bronkospasm

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: Pruritus, erytema, hudutslag, urtikaria, dermatit

Mycket sällsynta: Angioödem, ökad svettning, fixt läkemedelsutslag, akut generaliserad pustolos (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsons-syndrom

Ingen känd frekvens: Bullösa tillstånd t ex toxisk epidermal nekrolys, pemfigoid

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:

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

Exponering för 60–100 mg hydroxizinhydroklorid hos 2-åring gav ingen till lindrig intoxikation och exponering för 300 mg hydroxizin hos 2-åring gav allvarlig intoxikation.

Exponering för 1–1,5 g hydroxizin hos vuxna gav lindrig intoxikation. Exponering för 1,5–2,5 g hydroxizinhydroklorid hos vuxna gav måttlig intoxikation.

Symtom

Symtom som observerats efter en stor överdosering av hydroxizinhydroklorid har huvudsakligen förknippats med depression av det centrala nervsystemet eller paradoxal stimulering av det centrala nervsystemet. Till symtomen hör illamående, kräkningar, takykardi, pyrex, sömnhet, ändrade pupillreflexer, darrningar, förvirring eller hallucinationer. Dessa effekter kan följas av minskad medvetenhet, andningsdepression, krampräckningar eller hypotension eller hjärtarytmi, inklusive bradykardi. Koma och kardiorespiratoriskakollaps kan inträffa. Förlängning av QT-intervallet och fall med dödliga arytmier har rapporterats i samband med överdosering av neuroleptika.

Behandling

Symtomatisk och stödjande behandling är indicerad. Ventrikelsköljning med endotrakeal intubering kan utföras liksom behandling med aktivt kol. Det finns ingen specifik antidot. Luftvägar, andning och cirkulationsstatus måste noggrant övervakas med kontinuerlig EKG-mätning, och adekvat syretillförsel ska vara tillgänglig. Övervakning av hjärtfrekvens och blodtryck ska utföras tills patienten varit symptomfri i 24 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, difenylmetylpiperazinderivat. ATC-kod: N05BB01

Hydroxizin är en snabbt verkande H_1 -receptorantagonist med kraftiga klådhämmande och antiallergiska egenskaper. Effekt nås efter ca 1 timme och kvarstår minst 24 timmar. Hydroxizin 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. Hydroxizin har också antikolinerg, spasmolytisk och adrenolytisk verkan. Atarax har stor terapeutisk bredd och ger ej läkemedelsberoende.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hydroxizinhydroklorid absorberas snabbt från magtarmkanalen. Maximal plasmakonzentration (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 omfattningen av exponeringen för hydroxizinhydroklorid är ungefär samma om det ges som tablett eller som sirap. Efter upprepad dosering en gång per dag ökar koncentrationen med ungefär 30%. Oral biotillgänglighet för hydroxizinhydroklorid jämfört med intramuskulär (i.m.) administrering är cirka 80%.

Distribution

Hydroxizinhydroklorid distribueras i stor omfattning i kroppen och generellt mer koncentrerat i vävnader än i plasma. Den skenbara distributionsvolymen är 7-16 l/kg hos vuxna. Hydroxizinhydroklorid tas upp i huden efter oral administrering. Hudkoncentrationerna av hydroxizin är högre än serumkoncentrationerna efter både endos- och flerdosadministrering.

Hydroxizinhydroklorid passerar placentabarriären och blod-hjärnbarriären vilket leder till högre koncentration hos fostret än hos modern.

Metabolism

Hydroxizinhydroklorid metaboliseras i hög grad. Bildningen av huvudmetaboliten cetirizin, en karboxylsyrametabolit (cirka 45% av oral dos), medieras av alkoholdehydrogenas. Denna metabolit har betydande perifer H₁-antagonistegenskaper. Övriga identifierade metaboliter inkluderar en N-dealkylerad och en O-dealkylerad metabolit med plasmahalveringstid på 59 timmar. Dessa metaboliseringsvägar medieras i huvudsak av CYP3A4/5.

Eliminering

Hydroxizins halveringstid är hos vuxna cirka 14 timmar (7-20 timmar). Halveringstiden för huvudmetaboliten cetirizin är hos vuxna cirka 10 timmar. Plasmaclearance (CL/F) som beräknats efter en oral dos från studier är 13 ml/min/kg. Endast 0,8 % av dosen utsöndras oförändrad i urin efter en oral dos. Cetirizin utsöndras huvudsakligen oförändrad i urin (25% av oral hydroxizinhydrokloriddos).

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Pediatrisk population

Hydroxizins farmakokinetik utvärderades hos 12 barn (6,1 ± 4,6 år; 22,0 ± 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 sekundär till primär biliär cirrhos var plasmaclearance (CL/F) cirka 66 % av den hos normala försökspersoner. Halveringstiden ökade till 37 timmar och serumkoncentrationerna av karboxylsyrametaboliten cetirizin, var högre än hos unga försökspersoner med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hydroxizins farmakokinetik studerades hos 8 försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 24 ± 7 ml/min). Exponeringen (AUC) av hydroxizinhydroklorid förändrades inte i någon betydande grad medan den ökade ungefär 5-faldigt för karboxylsyrametaboliten cetirizin. Denna metabolit avlägsnas inte effektivt genom dialys. För att undvika betydande ackumulering av cetirizin efter upprepad dosering av hydroxizinhydroklorid, bör dygnsdosen av hydroxizinhydroklorid reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råtta och kanin sågs missbildningar och aborter av foster vid 50 mg/kg hydroxizinhydroklorid.

Hydroxizinhydroklorid ökade varaktigheten av aktionspotentialen i isolerade Purkinje-fibrer från hund vid en koncentration av 3 µM, vilket tyder på interaktion med kaliumkanalerna som är involverade i repolariseringsfasen. Vid högre koncentrationer, 30 µM, observerades en markant minskning av varaktigheten av aktionspotentialen vilket tyder på en interaktion med kalcium- och/eller natriumströmmar. Hydroxizinhydroklorid orsakade hämning av kalium (I_{Kr}) strömmen i hERG-kanaler uttryckta i daggdjursceller, med en IC₅₀ av 0.62 µM, en koncentration som är mellan 10 och 60-gånger högre än terapeutiska koncentrationer. De hydroxizinhydrokloridkoncentrationer 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 hydroxizinhydroklorid och dess enantiomerer liknande kardiovaskulära profiler om än med några mindre skillnader. I en första telemetri-studie på hund så gav hydroxizinhydroklorid (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 annan telemetri-studie på hund, där avsaknaden av effekter av hydroxizinhydroklorid på QTc-intervall bekräftades vid upp till en oral engångsdos av 36 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Kalciumfosfat (E341)

Pregelatiniserad stärkelse

Natriumlaurilsulfat (E487)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettens dragering:

Titandioxid (E171)

Hydroxipropylmetylcellulosa

Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar om 25 eller 100 filmdragerade tabletter är förpackade i vit PVC/PVdC aluminiumblistor som är placerade i en ytterkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 60833

25 mg: 60834

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-10-11

Datum för förnyat godkännande: 2026-06-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-17