

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydroxyzine Orifarm 10 mg filmdragerade tabletter
Hydroxyzine Orifarm 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

10 mg: laktosmonohydrat 56 mg
25 mg: laktosmonohydrat 140 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

10 mg: Vit till benvit rund (diameter 5,3-5,7 mm, tjocklek 2,7-3,3 mm), bikonvex filmdragerad tablett och plan på båda sidor.

25 mg: Vit till benvit rund (diameter 7,8-8,2 mm, tjocklek 3,5-4,1 mm), bikonvex filmdragerad tablett med brytskåran på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hydroxyzine Orifarm är avsett för:

- symtomatisk behandling av ångest hos vuxna från 18 års ålder
- symtomatisk behandling av klåda hos vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder..

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Alla indikationer

Eftersom 10 mg tabletten inte kan delas i två lika stora doser ska andra lämpliga styrkor och beredningsformer innehållande hydroxizin administreras om en lägre dos än 10 mg krävs. Andra beredningsformer innehållande hydroxizin rekommenderas för patienter som inte kan svälja tabletter.

Vuxna

- *För symtomatisk behandling av ångest hos vuxna från 18 års ålder:*
50 mg/dag fördelat på tre administreringstillfällen med 12,5 mg, 12,5 mg, 25 mg, där den största dosen kan tas på kvällen. Vid svårare fall kan doser upp till 100 mg/dag användas. Den maximala dygnsdosen är 100 mg/dag.

- För symtomatisk behandling av klåda hos vuxna från 18 års ålder:
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.

Särskilda patientgrupper

Dosen ska anpassas inom det rekommenderade dosintervallet och i förhållande till patientens svar på behandlingen.

Pediatrisk population

- För symtomatisk behandling av klåda hos barn och ungdomar från 6 års ålder:
1 mg/kg/dag upp till 2 mg/kg/dag i uppdelade doser (se avsnitt 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.

Hydroxyzine Orifarm 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.

Äldre

Hos äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med halva den rekommenderade dosen på grund av den förlängda effekten. Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre patienter. Maximala dygnsdosen för äldre är 50 mg/dag (se avsnitt 4.4). Resultat och behov av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion och minskning av dosen ska övervägas. 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 %
Allvarligt 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 bör iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion och en dosreduktion ska övervägas.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

Hydroxyzine Orifarm ska inte användas av patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, cetirizin, andra piperazinderivat, aminofyllin, etylendiamin eller mot något hjälpämne 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 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).

4.4 Varningar och försiktighet

Hydroxyzine Orifarm 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.

En ungefär 3 gånger ökad risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar med vissa atypiska antipsykotika hos patienter med demens. Den underliggande mekanismen för detta är okänd. En ökad risk med andra antipsykotika eller andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Hydroxizinhydroklorid ska ges med försiktighet till 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). Hos äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med hälften av rekommenderad dos på grund av förlängd effekt (se avsnitt 4.2).

Dosen av Hydroxyzine Orifarm bör reduceras för patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter med måttligt till allvarligt 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.

Höga doser kan leda till muntorrhet. Patienten ska informeras om denna risk, och vikten av god mun- och tandhygien under behandling med hydroxizinhydroklorid. Man bör komma överens med patienten om behandlingens längd samt uppmärksamma patienten på de initiala biverkningarna.

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

Samtidig användning av alkohol och Hydroxyzine Orifarm bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Behandling bör avbrytas minst 5 dagar före allergitest på huden eller bronkial metakoliprovokation för att undvika att påverka på testresultaten (se avsnitt 4.5).

Hydroxyzine Orifarm innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption,

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 inte rekommenderas:

Betahistin och antikolinesteras

Hydroxizin antagoniserar effekterna av betahistin och kolinesterashämmare.

Allergitest

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

MAO-hämmare

Samtidig administrering av hydroxizin och monoaminoxidashämmare ska undvikas.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi

Försiktighet ska vidtas för läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi.

CNS-depressiva läkemedel

Patienterna ska informeras om att hydroxizin kan potentiella effekterna av CNS-depressiva läkemedel eller läkemedel som har antikolinergiska egenskaper. Dosen ska individanpassas.

Alkohol

Alkohol potentierar effekterna av hydroxizin.

Adrenalin

Hydroxizin motverkar adrenalinets pressorverkan.

Fenytoin

Hos råttor antagoniserade hydroxizin fenytoins krampstillande effekt.

Cimetidin

Administrering av 600 mg cimetidin 2 gånger dagligen har visats öka serumkoncentrationen av hydroxizin med 36 % och minska maxkoncentrationen av metaboliten cetirizin med 20 %.

CYP2D6-substrat

Hydroxizin är en hämmare av CYP2D6 (Ki: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) och kan, vid höga doser, orsaka läkemedelsinteraktioner med CYP2D6-substrat:

- betablockare (metoprolol, propafenon, timolol)
- SSRI-preparat (fluoxetin, fluvoxamin)

- antidepressiva (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 av läkemedel som är 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 hydroxizin-koncentrationen 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 inklusive atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir och tipranavir/ritonavir. Exempel på potenta hämmare av alkoholdehydrogenas är disulfiram och metronidazol. Ingen interaktion förväntas av hydroxizin på CYP3A4/5-substrat.

Thiaziddiuretika

Samtidig användning av läkemedel 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

Data från behandling av gravida kvinnor med hydroxizinhydroklorid saknas eller är begränsad. Hydroxizin passerar placentabariären, vilket kan leda till högre koncentrationer hos fostret än hos modern. Hos nyfödda, vilkas mödrar fick hydroxizinhydroklorid under graviditeten och/eller förlossningen, har följande symtom observerats omedelbart eller några få timmar efter födseln: hypotoni, rörelsestörningar inklusive extrapyramidala symtom, kloniska rörelser, CNS-depression, neonatal hypoxiska tillstånd eller urinretention. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Hydroxyzine Orifarm är därför kontraindicerat under graviditet.

Amning

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 hydroxizinhydroklorid-behandlade mödrar. Hydroxyzine Orifarm är därför kontraindicerat under amning. Amning måste avbrytas om behandling med Hydroxyzine Orifarm behövs.

Fertilitet

Data saknas information om hydroxizinhydroklorids effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydroxyzine Orifarm har måttlig till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska varnas om att deras förmåga att utföra aktiviteter som kräver mental uppmärksamhet eller fysisk koordination, så som att hantera maskiner eller framföra fordon, kan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen av de sederande antihistaminerna är CNS-depression. Effekterna varierar från lätt däsighet 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:

Tabellen nedan visar de biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade studier med en frekvens av minst 1 % för hydroxizinhydroklorid. Studierna inkluderar 735 patienter som erhållit hydroxizinhydroklorid i doser upp till 50 mg dagligen och 630 patienter som erhållit placebo.

Biverkning	% biverkningar av hydroxizin	% 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 efter marknadsföring

Tabellen nedan visar de biverkningar som rapporterats under tiden som produkten marknadsförts.

Biverkningarna anges enligt MedDRAs systemorganklasser. Inom varje frekvensklass är biverkningarna angivna enligt fallande allvarlighetsgrad. Värderingen av biverkningarna baseras på följande frekvensklasser:

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).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkan
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Överkänslighet
	Mycket sällsynta	Anafylaktisk chock
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga	Agitation, förvirring
	Sällsynta	Desorientering, hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Aggression, depression, tics
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Sedering
	Mindre vanliga	Yrsel, sömnlöshet, tremor
	Sällsynta	Krampanfall, dyskinesi
	Ingen känd frekvens	Dystoni, parestesi, synkope
<i>Ögon:</i>	Sällsynta	Störningar i ackommodationsförmågan, dimsyn
	Ingen känd frekvens	Okulogyr kris
<i>Hjärtat</i>	Sällsynta	Hjärtstillestånd, ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi
	Ingen känd frekvens	QT-intervallsförlängning (se avsnitt 4.4), ventrikulära arytmier (t.ex. Torsade de Pointes)
<i>Blodkär</i>	Sällsynta	Hypotoni

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mycket sällsynta	Bronkospasmer
<i>Magtarmkanalen</i>	Mindre vanliga	Illamående
	Sällsynta	Förstoppning, kräkningar
	Ingen känd frekvens	Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Sällsynta	Ökning av transaminaser, alkalisk fosfatas, bilirubin och glutamyl
	Ingen känd frekvens	Hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Sällsynta	Pruritus, erytema utslag, makulopapulösa utslag, urtikaria, dermatit
	Mycket sällsynta	Angioödem, ökad svettning, fixt läkemedelsutslag, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom
	Ingen känd frekvens	Bullösa tillstånd t.ex. toxisk epidermal nekrolis, pemfigoid
<i>Njurar och urinvägar</i>	Sällsynta	Urinretention
	Ingen känd frekvens	Dysuri, enuresis
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mindre vanliga	Sjukdomskänsla, feber
	Ingen känd frekvens	Asteni, ödem
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Viktökning

Behandling med antipsykotiska läkemedel kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet och hjärtarytmier. 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

60–100 mg hydroxizinhydroklorid som gavs till ett 2-årigt barn gav ingen till lindrig intoxikation och 300 mg hydroxizin som gavs till ett 2-årigt barn gav allvarlig intoxikation. 1–1,5 g hydroxizin som givits till vuxna gav lindrig intoxikation. 1,5–2,5 g hydroxizinhydroklorid givet till vuxna gav måttlig intoxikation.

Symtom

Symtom som observerats efter en stor hydroxizinhydrokloridöverdos har huvudsakligen förknippats med kraftiga antikolinergiska effekter, CNS-depression eller paradoxal CNS-stimulering. Symtomen innefattar illamående, kräkningar, takykardi, pyrexia, sömnhet, påverkad pupillreflex, tremor, förvirring eller hallucinationer. Dessa effekter kan följas av sänkt medvetandegrad, andningsdepression, kramper, hypotoni eller hjärtarytmier inklusive bradykardi. Koma, kardiovaskulär kollaps och andningsdepression kan inträffa. QT-intervallförlängning och fall av allvarliga arytmier med dödlig utgång har beskrivits vid överdosering av neuroleptika.

Behandling

Symtomatisk och understödjande behandling. Ventrikeltömning med endotrakeal intubering kan genomföras, om en kliniskt signifikant mängd läkemedel har intagits. Aktivt kol bör övervägas, dock finns enbart begränsad data som stödjer effekten. Luftvägar, andning och cirkulationsstatus måste noggrant övervakas med kontinuerlig EKG-upptagning och adekvat syretillförsel ska vara tillgänglig. Övervakning av hjärtverksamhet och blodtryck ska ske tills att patienten varit symptomfri i 24 timmar. Det är tveksamt om hemodialys eller peritoneal dialys har något värde.

Det finns ingen specifik antidot. Enligt litteraturen kan en terapeutisk dos med fysostigmin medföra allvarliga, livshotande antikolinergiska effekter som är svårbehandlade och som inte svarar på andra ämnen. Fysostigmin bör inte användas till att hålla en patient vaken. Om cykliska antidepressiva har intagits kan administrering av fysostigmin leda till kramper och hjärtstillestånd. Fysostigmin ska också undvikas av patienter med rubbningar i retledningssystemet.

Patienter med förändringar i mental status ska undersökas för att avgöra samtidigt intag av andra läkemedel, droger eller alkohol och ska vid behov behandlas med syre, naloxon, glukos och tiamin. Noradrenalin eller metaraminol bör administreras då behov av ett blodtrycksstimulerande medel föreligger. Ge inte adrenalin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen, hydroxizinhydroklorid, är ett difenylmetanederivat, som inte tillhör till samma kemiska grupp som fenotiaziner, reserpin, meprobamat och benzodiazepiner.

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.

Verkningsmekanism

Hydroxizinhydroklorid är inte ett kortikalt dämpande medel, men dess effekt kan ha sin grund i CNS-suppression av aktivitet i vissa subkortikala nyckelområden.

Farmakodynamisk effekt, klinisk effekt och säkerhet

Hydroxizinhydroklorid har i studier visat antihistamina och bronkdilaterande effekter, vilka har bekräftats kliniskt. Därutöver har en antiemetisk effekt påvisats i både apomorfin- och veriloidtest. Farmakologiska och kliniska studier indikerar att terapeutiska doser av hydroxizinhydroklorid inte ökar gastrisk sekretion eller surhetsgrad och i de flesta fall ger en mild antisekretorisk fördel. Det har visats att nässelfeber och rodnad, hos friska frivilliga vuxna och barn, minskar om huden först injiceras med histamin eller antigener. Hydroxizinhydroklorid har också visats effektiv för att minska klåda vid olika typer av urtikaria, eksem och dermatit.

Vid leversvikt kan effekterna av en dos antihistamin kvarstå upp till 96 timmar efter administrering.

EKG-studier som utförts på friska frivilliga har visat att läkemedlet har en anxiolytisk-sedativ profil. En anxiolytisk effekt har bekräftats i olika klassiska psykometriska test. Polygrafiska sömnstudier på patienter som led av ångest och sömnlöshet visade att den totala sömndurationen ökade, den totala tiden av nattliga uppvaknanden minskade och insomningstiden reducerades efter både en engångsdos á 50 mg och vid upprepad dosering. Muskelspänningar visades minska hos överängsliga patienter vid användning av en daglig dos om 3 x 50 mg. Det observerades ingen minnespåverkan. Patienter med ångest visade inga abstinenssymptom efter 4 veckors behandling.

Pediatrik population

De farmakokinetiska och antipruritiska effekterna av hydroxizinhydroklorid studerades hos 12 barn, (genomsnittsålder 6,1±4,6 år) med svår atopisk dermatit, som fick varsin oral engångsdos på 0,7 mg/kg. Från 1 till 24 timmar efter administrering av dosen, var pruritus betydligt dämpad, från 2 till 12 timmar var dämpningen större än 85 %. Den potenta klådstillande effekten kvarstår även när serumkoncentrationen av den aktiva substansen är låg (enbart 10 % av maximal nivå uppnådd). Hos barn verkar de biologiska effekterna av hydroxizinhydroklorid vara betydligt mer varaktiga än vad som kunde förväntas utifrån halveringstid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hydroxizinhydroklorid absorberas snabbt från mag-tarmkanalen. Maximal plasmakoncentration (C_{max}) uppnås omkring 2 timmar (t_{max}) efter oral administrering. Efter engångsdoser om 25 mg och 50 mg till vuxna är C_{max} vanligen 30 respektive 70 ng/ml. Hastighet och omfattning av exponering av hydroxizinhydroklorid är ungefär desamma om det ges som tablett eller sirap. Efter upprepad dosering en gång dagligen ökar koncentrationen omkring 30 %. Oral biotillgänglighet av hydroxizinhydroklorid jämfört med intramuskulär (IM) administrering är cirka 80 %.

Distribution

Hydroxizinhydroklorid distribueras i stor omfattning i kroppen och är 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, vilket kan leda till högre koncentrationer hos fostret än hos modern.

Metabolism

Hydroxizinhydroklorid metaboliseras i hög grad. Bildandet av huvudmetaboliten cetirizin, en karboxylsyra (cirka 45 % av oral dos), medieras av alkoholdehydrogenas. Denna metabolit har betydande perifer H₁-antagonistegenskaper. Till andra identifierade metaboliter hör 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 h). Halveringstiden för huvudmetaboliten cetirizin är hos vuxna ungefär 10 timmar. Plasmaclearance (CL/F) beräknad efter en oral dos är enligt studier 13 ml/min/kg. Endast 0,8 % av dosen utsöndras i oförändrad form i urinen efter en oral dos. Cetirizin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form i urinen (25 % av en oral dos av hydroxizinhydroklorid).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Hydroxizins farmakokinetik hos äldre undersöktes hos 9 friska äldre försökspersoner ($69,5 \pm 3,7$ 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. Minskning av dygnsdosen rekommenderas till 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. Oralt 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-åriga spädbarn och 11 timmar hos 14-åriga ungdomar och ökar med åldern. Doseringen ska anpassas till barn (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion sekundärt till primär biliär cirros var plasmaclearance (CL/F) cirka 66 % av den hos normala försökspersoner. Halveringstiden ökade till 37 timmar och serumkoncentrationen av karboxylsyrametaboliten cetirizin var högre än hos unga patienter 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 till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av 50 mg/kg hydroxizinhydroklorid till råttor och kanin visade på missbildningar och missfall av foster.

Hydroxizinhydroklorid 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. Hydroxizinhydroklorid hade en hämmande effekt på kaliumflödet (I_{Kr}) i humana hERG-relaterade genkanaler uttryckta 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 hydroxizinhydroklorid som behövs för att påverka hjärtats elektrofysiologi 10-100 gånger högre än de som behövs för att blockera H_1 - och $5HT_2$ -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 telemetrisk studie på hund så gav hydroxizinhydroklorid (21 mg/kg oralt) en något ökad hjärtfrekvens och förkortade PR och QT-intervall. Ingen effekt på QRS- och QTc-intervall observerades och det är därmed inte sannolikt att dessa mindre förändringar är av klinisk relevans vid normala terapeutiska doser.

Liknande effekter på hjärtfrekvens och PR-intervall har observerats i en annan telemetrisk studie på hund, där det bekräftades att en engångsdos av hydroxizinhydroklorid på upp till 36 mg/kg inte hade någon effekt på QTc-intervall.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Laktosmonohydrat, trikalцийfosfat, pregelatiniserad stärkelse, natriumlaurylsulfat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

Filmdragering:

Makrogol, hypromellos, titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister: 25, 100 tabletter

HDPE-behållare med ett lock av polypropen: 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 51783

25 mg: 51784

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-10-22

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-02