

 16. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydroxyzine "Bluefish", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29750

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydroxyzine "Bluefish"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 25 mg hydroxyzinhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

55 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvide til råhvide, 10,0 mm x 4.0 mm kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på begge sider.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af angst hos voksne.

Symptomatisk behandling af pruritus hos voksne og børn ≥6 år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Hydroxyzine "Bluefish" bør anvendes ved den laveste effektive dosis og i en så kort periode som muligt.

*Voksne:*

*Symptomatisk behandling af angst:*

50 mg dagligt, fordelt på 3 doser dagligt med 12,5 mg, 12,5 mg, 25 mg, hvoraf den største dosis kan tages om aftenen. I sværere tilfælde kan der anvendes doser op til 100 mg/dag. Den maksimale dosis er 100 mg dagligt.

Medicinsk behandling af angst bør altid anvendes som adjuverende behandling. Behandlingen bør så vidt muligt initieres, monitoreres og seponeres af den samme læge.

*Symptomatisk behandling af pruritus:*

Startdosen er 25 mg om aftenen (cirka en time inden sengetid). Dosen kan efterfølgende øges op til 25 mg i alt 3-4 gange om dagen. Den maksimale daglige dosis er 100 mg dagligt.

*Børn ≥6–17 år:*

*Symptomatisk behandling af pruritus:*

1 mg/kg/dag op til 2 mg/kg/dag, fordelt på flere doser (se pkt. 5.2).

Hos børn <40 kg er den maksimale daglige dosis 2 mg/kg/dag.

Hos børn ≥40 kg er den maksimale daglige dosis 100 mg pr. dag.

**Dosisjustering**

Dosis bør tilpasses inden for det anbefalede dosisområde og i forhold til patientens respons på behandlingen.

*Særlige populationer*

*Ældre:*

På grund af den forlængede virkning hos ældre, anbefales det at begynde med halvdelen af den anbefalede dosis. Den lavest mulige dosis bør anvendes til behandling af ældre patienter. Den maksimale daglige dosis til ældre er 50 mg/dag (se pkt. 4.4). Resultaterne og behovet for behandling bør vurderes løbende.

*Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosis bør reduceres hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion på grund af nedsat udskillelse af metabolitten cetirizin. Se tabellen nedenfor, og juster dosis som anvist. Dosisreduktion kan have indvirkning på hydroxyzins anxiolytiske virkning. Dette bør vurderes i hvert enkelt tilfælde.

Dosisjustering hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gruppe** | **eGFR****(ml/min)** | **Procentdel af anbefalet dosis** |
| Let nedsat nyrefunktion | 60 - < 90 | 100 % |
| Moderat nedsat nyrefunktion | 30 - < 60 | 50 % |
| Svært nedsat nyrefunktion | 15 - < 30 | 25 % |
| Nyresvigt i slutstadiet (ESRD) | < 15 | 25 %3 gange om ugen |

*Patienter med nedsat leverfunktion:*

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, og reduktion af dosis bør overvejes.

*Pædiatrisk population:*

Hydroxyzine "Bluefish" filmovertrukne tabletter frarådes til pædiatriske patienter under 6 år, da de kan have svært ved at synke tabletter.

Hydroxyzins sikkerhed og virkning hos børn under 12 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletterne sluges med rigeligt vand. Tabletterne kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, cetirizin, andre piperazin-derivater, aminophyllin, ethylendiamin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

* Patienter med porfyri.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
* Patienter med erhvervet eller arvelig forlængelse af QT-intervallet.
* Patienter med en kendt risikofaktor for forlængelse af QT-intervallet, inklusive kendt kardiovaskulær sygdom, signifikant elektrolytforstyrrelse (hypokaliæmi, hypomagnesæmi), familiær disposition for pludselig hjertedød, signifikant bradykardi, samtidig anvendelse af lægemidler, der forlænger QT-intervallet og/eller inducerer torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kardiovaskulære virkninger

Hydroxyzin er associeret med forlænget QT-interval på elektrokardiogram. Under postmarketing overvågning er der set tilfælde af forlænget QT-interval og torsades de pointes hos patienter, der tager hydroxyzin. De fleste af disse patienter havde andre risikofaktorer, elektrolytforstyrrelser og samtidig behandling, som kan have været medvirkende faktorer (se pkt. 4.8).

Hydroxyzin bør anvendes ved den lavest mulige dosis og i den kortest mulige periode.

Behandlingen med hydroxyzin bør seponeres, hvis der opstår tegn eller symptomer, som er associeret med hjertearytmi, og patienten bør søge øjeblikkelig lægehjælp.

Patienten bør tilrådes straks at fortælle det til lægen, hvis der opstår hjertesymptomer.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosis bør reduceres hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Hos patienter med nedsat leverfunktion, der regelmæssigt får hydroxyzin, bør leverfunktionen kontrolleres regelmæssigt.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hydroxyzin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion, og dosis bør reduceres (se pkt. 4.2).

Ældre

Hydroxyzin kan ikke anbefales til ældre patienter på grund af den nedsatte udskillelse af hydroxyzin i denne population, sammenlignet med voksne og på grund af den øgede risiko for bivirkninger (f.eks. antikolinerge virkninger) (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos ældre patienter anbefales det at starte behandlingen med halvdelen af den anbefalede dosis som følge af den længerevarende virkning (se pkt. 4.2).

Andre advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

På grund af dets potentielle antikolinerge virkning bør hydroxyzin anvendes med forsigtighed hos patienter med glaucom, urinvejsobstruktion, nedsat gastrointestinal motilitet, myasthenia gravis eller demens.

Hydroxyzin bør administreres med forsigtighed hos patienter med øget risiko for kramper.

Små børn har større tendens til at få bivirkninger, der er relateret til centralnervesystemet (se pkt. 4.8).

Hos børn er der oftere end hos voksne rapporteret om kramper.

Dosisjustering kan være nødvendig, hvis hydroxyzin anvendes samtidig med andre CNS-hæmmende lægemidler eller lægemidler med antikolinerge egenskaber (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af alkohol og hydroxyzin bør undgås (se pkt. 4.5).

Behandlingen bør seponeres mindst 5 dage før allergitest eller metakolin bronkietest for at undgå, at testresultaterne påvirkes (se pkt. 4.5).

Mundtørhed kan forekomme ved høje doser, og patienten bør derfor oplyses om denne risiko og sørge for god mund- og tandhygiejne.

Den ordinerende læge bør drøfte den forventede behandlingsvarighed med patienten og informere om de indledende bivirkninger.

Cerebrovaskulære virkninger

En ca. 3 gange forøget risiko for cerebrovaskulære hændelser er observeret i randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med visse atypiske neuroleptika hos patienter med demens. Mekanismen bag denne øgede risiko er ikke kendt. En øget risiko med andre neuroleptika og hos andre patientpopulationer kan ikke udelukkes. Derfor bør hydroxyzin anvendes med forsigtighed hos patienter, som har risikofaktorer for slagtilfælde.

Hjælpestoffer

Hydroxyzin "Bluefish" indeholder lactose (se pkt. 6.1).

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

Hydroxyzin "Bluefish" indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kontraindicerede kombinationer

Samtidig administration af hydroxyzin og lægemidler, der forlænger QT-intervallet og/eller inducerer torsades de pointes, f.eks. klasse IA (f.eks. quinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse antipsykotika (f.eks. haloperidol), visse antidepressiva (f.eks. citalopram, escitalopram), visse lægemidler mod malaria (f.eks. mefloquin), visse typer antibiotika (f.eks. erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin) visse antimykotika (f.eks. pentamidin), visse typer gastrointestinal medicin (f.eks. prucaloprid), visse cancerlægemidler (f.eks. toremifen, vandetanib), methadon øger alle risikoen for hjertearytmi. Derfor er disse kombinationer kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Kombinationer der frarådes

*Betahistin og kolinesterasehæmmere*

Hydroxyzin antagoniserer virkningen af betahistin og kolinesterasehæmmere.

*Allergitest*

Behandlingen bør seponeres mindst 5 dage før allergitest eller metakolin bronkietest for at undgå, at testresultaterne påvirkes.

*MAO-hæmmere*

Samtidig administration af hydroxyzin og monoaminoxidasehæmmere bør undgås.

Kombinationer, der kræver forholdsregler ved anvendelse

*Bradykardi- og hypokaliæmi-inducerende lægemidler*

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af bradykardi- og hypokaliæmi-inducerende lægemidler.

*CNS-depressiva*

Patienten bør oplyses om, at hydroxyzin kan potensere effekten af CNS-depressiva eller aktive stoffer med antikolinerge egenskaber. Dosis skal tilpasses den enkelte patient.

*Alkohol*

Alkohol potenserer hydroxyzins effekt.

*Adrenalin*

Hydroxyzin modvirker adrenalins blodtrykssænkende virkning (se pkt. 4.9).

*Phenytoin*

Hydroxyzin antagoniserede phenytoins krampestillende effekt i rotter.

*Cimetidin*

Cimetidin 600 mg to gange dagligt har vist at øge serumkoncentrationen af hydroxyzin med 36% og mindske den maksimale plasmakoncentration af metabolitten cetirizin med 20%.

*CYP2D6-substrater*

Hydroxyzin hæmmer CYP2D6 (Ki: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) og kan i høje doser forårsage interaktioner med CYP2D6-substrater:

* betablokkere (metoprolol, propafenon, timolol)
* SSRI (fluoxetin, fluvoxamin)
* antidepressiva (amitriptylin, clomipramin, desipramin, duloxetin, imipramin, paroxetin, venlafaxin)
* antipsykotika (aripiprazol, haloperidol, risperidon, thioridazin),
* codein, dextromethorphan, flecainid, mexiletin, ondansetron, tamoxifen, tramadol.

*UDP-glucuronyltransferase og cytokrom P450*

Det er ikke sandsynligt, at hydroxyzin hæmmer metabolismen af lægemidler, der er substrater for P450 2C9, 2C19 og 3A4 og UDP-glucuronyltransferase.

*CYP3A4/5-hæmmere*

Da hydroxyzin metaboliseres via alkoholdehydrogenase og CYP3A4/5, må en stigning i plasmakoncentrationen af hydroxyzin forventes, hvis det administreres samtidig med lægemidler, der er potente hæmmere af disse enzymer. Eksempler på potente CYP3A4/5-hæmmere er telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol og vise hiv- proteasehæmmere, inklusive atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir og tipranavir/ritonavir. Eksempler på potente alkoholdehydrogenase-hæmmere er disulfiram og metronidazol. Der forventes ingen interaktion mellem CYP3A4/5-substrat og hydroxyzin.

*Thiaziddiuretika*

Samtidig anvendelse af aktive stoffer, som f.eks. thiaziddiuretika (hypokaliæmi), der kan forårsage elektrolytforstyrrelser, bør undgås, da de øger risikoen for malign arytmi (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen eller begrænsede relevante data vedrørende anvendelse af hydroxyzin under graviditet. Hydroxyzin krydser placentabarrieren og resulterer i højere koncentrationer hos fosteret end hos moderen. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Derfor er Hydroxyzine "Bluefish" kontraindiceret under graviditet.

Hos nyfødte, hvis mødre i sidste del af graviditeten og/eller under fødslen fik hydroxyzin, blev følgende bivirkninger observeret straks eller kun få timer efter fødslen: hypotoni, forstyrrelser i bevægeapparatet inklusive ekstrapyramidale forstyrrelser, kloniske bevægelser, CNS-depression, neonatal hypoksi eller urinretention.

Amning

Cetirizin, hovedmetabolitten af hydroxyzin, udskilles i human mælk. Selvom der ikke er udført nogen formelle studier vedrørende udskillelse af hydroxyzin i human mælk hos mennesker, er der påvist alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spædbørn, som blev ammet af mødre behandlet med hydroxyzin. Hydroxyzine "Bluefish" er derfor kontraindiceret ved amning. Amning bør ophøre, hvis behandling med Hydroxyzine "Bluefish" er nødvendig.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Hydroxyzine ”Bluefish” påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør advares om denne mulighed og tilrådes at være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner. Samtidig brug af hydroxyzin og alkohol eller andre sedative lægemidler bør undgås, da dette forværrer disse virkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er primært forbundet med CNS-depression og paradoks CNS-stimulering, med antikolinerg aktivitet eller overfølsomhedsreaktioner.

A. Kliniske forsøg

Oral administration af hydroxyzin:

Følgende tabel viser bivirkninger, som blev rapporteret i placebokontrollerede kliniske forsøg med en hyppighed på mindst 1% for hydroxyzin. Forsøget omfattede 735 patienter, som fik op til 50 mg hydroxyzin dagligt og 630 patienter, som fik placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bivirkning (PT) | Bivirkning ved hydroxyzin, % | Bivirkning ved placebo, % |
| Døsighed | 13,74 | 2,70 |
| Hovedpine | 1,63 | 1,90 |
| Træthed | 1,36 | 0,63 |
| Mundtørhed | 1,22 | 0,63 |

B. Post-marketing erfaring

Nedenstående tabel viser bivirkninger rapporteret efter markedsføring af lægemidlet. Bivirkningerne er opført efter organklasse og hyppighed.

Hyppigheden er estimeret ved hjælp af følgende definitioner:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

*Blod- og lymfesystem:*

 Ikke kendt: trombocytopeni

*Immunsystemet:*

 Sjælden: overfølsomhedsreaktioner

 Meget sjælden: anafylaktisk shock

*Psykiske forstyrrelser:*

 Ikke almindelig: agitation, konfusion

 Sjælden: desorientering, hallucinationer

 Ikke kendt: aggression, depression, tics

*Nervesystemet:*

 Almindelig: sedation

 Ikke almindelig: svimmelhed, insomni, tremor

 Sjælden: Krampeanfald, dyskinesi

 Ikke kendt: dystoni, paræstesi, synkope

*Øjne:*

 Sjælden: akkommodationsforstyrrelse, sløret syn

 Ikke kendt: okulogyre kriser

*Hjerte:*

 Sjælden: hjertestop, ventrikelflimren, ventrikulær takykardi

Ikke kendt: ventrikulær arytmi (f.eks. torsade de pointes), forlænget QT-interval (se pkt. 4.4).

*Vaskulære sygdomme:*

 Sjælden: hypotension

*Luftveje, thorax og mediastinum*

 Meget sjælden: bronkospasme

*Mave-tarm-kanalen:*

 Ikke almindelig: kvalme

 Sjælden: obstipation, opkastning

 Ikke kendt: diarre

*Lever og galdeveje:*

 Sjælden: abnorme leverfunktionsprøver

 Ikke kendt: hepatitis

*Hud og subkutane væv:*

 Sjælden: pruritus, erythem, papuløst udslæt, urticaria, dermatitis

Meget sjælden: angioødem, øget svedproduktion, fikseret lægemiddeludslæt, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom

Ikke kendt: Bulløs sygdom, f.eks. toksisk epidermal nekrolyse, pemfigoid

*Nyrer og urinveje:*

 Sjælden: urinretention

 Ikke kendt: dysuri, enuresis

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

 Ikke almindelig: utilpashed, pyreksi

 Ikke kendt: asteni, ødem

*Undersøgelser:*

 Ikke kendt: vægtøgning

Behandling med neuroleptika kan forårsage forlænget QT-interval og hjertearytmi. Tilfælde af pludselig død, som kan skyldes hjerteproblemer (se pkt. 4.4), er rapporteret under behandlingen med denne gruppe lægemidler.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Toksicitet:*

60-100 mg hydroxyzin givet til et 2-årigt barn resulterede i ingen eller en mild forgiftning, 300 mg hydroxyzin givet til et 2-årigt barn resulterede i en alvorlig forgiftning. 1-1,5 g hydroxyzin givet til voksne resulterede i en mild forgiftning. 1,5-2,5 g hydroxyzin givet til voksne resulterede i en moderat forgiftning.

*Symptomer:*

Symptomer observeret efter svær overdosering er ofte forbundet med kraftig antikolinerg belastning, CNS-depression eller CNS-paradoks stimulation. Symptomerne omfatter kvalme, opkastning, takykardi, pyreksi, døsighed, forstyrret pupilrefleks, tremor, forvirring eller hallucinationer. Disse tilstande kan efterfølges af nedsat bevidsthed, respirations­depression, krampeanfald eller hypotension og kan i sidste ende resultere i dyb koma og kardiorespiratorisk kollaps. Forlænget QT-interval og alvorlig arytmi med dødelig udgang er beskrevet i forbindelse med overdosering af neuroleptika.

*Behandling:*

Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret. Endotrakeal intubation efterfulgt af ventrikelskylning kan udføres, hvis der er tale om indtagelse af en klinisk signifikant overdosis. Aktivt kul kan indgives, men der er få data til at understøtte dets effekt. Der findes ingen specifik antidot. Luftveje, vejrtrækning og kredsløbsfunktion skal overvåges nøje og omfatte kontinuert ekg-monitorering. Tilstrækkelig iltforsyning skal være tilgængelig. Hjerte- og blodtryksmonitorering bør opretholdes, indtil patienten har været symptomfri i 24 timer. Det er tvivlsomt, om hæmodialyse eller peritonealdialyse vil have værdi.

Patienter med ændret mental tilstand bør undersøges for samtidig indtagelse af andre lægemidler eller alkohol. Hvis det skønnes nødvendigt, skal der gives ilt, naloxon, glucose eller thiamin.

Noradrenalin eller metaraminol bør anvendes, hvis en vasopressor er nødvendig.

Adrenalin bør ikke anvendes til behandling af forgiftninger, da det kan sænke blodtrykket yderligere.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

"Farmakoterapeutisk klassifikation": Psykoleptika, anxiolytika, diphenylmethanderivat, ATC-kode: N 05 BB 01.

Det aktive stof, hydroxyzinhydrochlorid, er et diphenylmethanderivat, som tilhører den samme kemiske gruppe som phenothiaziner, reserpin, meprobamat og benzodiazepiner.

Virkningsmekanisme

Hydroxyzinhydrochlorid har ikke kortikal-hæmmende egenskaber, men dets virkning kan skyldes CNS-depression af aktiviteten i visse væsentlige subkortikale områder.

Farmakodynamisk virkning, klinisk virkning og sikkerhed

Hydroxyzinhydrochlorid er eksperimentelt fundet at have antihistaminerg og bronkodilaterende effekt, og denne effekt er klinisk dokumenteret. Derudover er der vist antiemetisk effekt i både apomorphin-test og veriloid-test. Farmakologiske og kliniske studier viser, at hydroxyzinhydrochlorid ved terapeutiske doser ikke øger gastrisk sekretion eller surhedsgrad, men at det i de fleste tilfælde har en mild syresekretionshæmmende effekt. Nældefeber og rødme hos raske frivillige voksne og børn er vist at mindskes, når histaminer eller antigener injiceres i huden første gang. Hydroxyzinhydrochlorid har ligeledes vist sig at være effektiv til at reducere kløe ved flere typer urticaria, eksem og dermatitis.

I tilfælde af leversvigt, kan effekten af en dosis antihistamin vare op til 96 timer efter administration.

EEG-studier udført med raske frivillige viste, at lægemidlet har an anxiolytisk-sedativ profil. Den anxiolytiske effekt blev bekræftet ved flere klassiske psykometriske tests. I polygrafiske søvnstudier med patienter med angst og insomni blev det observeret, at den totale søvnperiode blev øget, den totale tid for natlige opvågninger blev reduceret og tiden til indslumring blev reduceret efter både en enkeltdosis på 50 mg og ved gentagen dosering. Muskelspændinger mindskedes hos angste patienter ved en daglig dosis på 3 x 50 mg.

Der blev ikke observeret hukommelsesforstyrrelser. Efter 4 ugers behandling viste patienter med angst ingen seponeringssymptomer.

Indtræden af virkning

Den antihistaminerge virkning indtræder ca. 1 time efter en oral dosis. Den sedative virkning indtræder 30-45 minutter efter tabletten er indtaget. Hydroxyzinhydrochlorid udviser også sympatolytisk og spasmolytisk virkning. Dets affinitet for muscarine receptorer er lav. Hydroxyzinhydrochlorid har lav analgetisk virkning.

Pædiatrisk population

Hydroxyzinhydrochlorids farmakokinetik og antikløende effekt blev undersøgt hos 12 børn (gennemsnitsalder 6,1 ± 4,6 år) med svær atopisk dermatitis, som hver fik en enkelt oral dosis på 0,7 mg/kg. Resultatet var signifikant suppression af pruritus i 1-24 timer efter dosisadministration med mere end 85 % suppression i 2-12 timer. Den potente antikløende virkning vedvarer selv ved lave serumkoncentrationer af det aktive stof (kun 10% af det opnåede maksimale niveau). Hos børn synes hydroxyzinhydrochlorids biologiske effekt at være meget mere længerevarende i forhold til, hvad der kunne forventes ud fra halveringstiden.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hydroxyzinhydrochlorid absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen. Maksimal plasmakoncentration (Cmax) opnås efter ca. 2 timer (tmax) efter oral administration. Efter enkeltdoser på 25 mg og 50 mg til voksne er Cmax sædvanligvis 30 henholdsvis 70 ng/ml. Eksponeringsraten og -omfanget for hydroxyzinhydrochlorid er ca. det samme uanset om det gives som tablet eller sirup. Efter gentagen daglig dosering øges koncentrationen med ca. 30%. Hydroxyzinhydrochlorids orale biotilgængelighed er ca. 80% sammenlignet med intramuskulær (IM) administration.

Fordeling

Hydroxyzinhydrochlorid fordeles i vid udstrækning i kroppen og findes generelt i større koncentrationer i væv end i plasma. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er 7-16 l/kg hos voksne. Hydroxyzinhydrochlorid optages i huden efter oral administration. Hydroxyzin-koncentrationer i huden er højere end i serumkoncentrationer efter både enkelt og gentagen administration.

Hydroxyzinhydrochlorid krydser blod-hjerne- og placentabarrieren og resulterer i højere koncentrationer hos fosteret end hos moderen.

Biotransformation

Hydroxyzinhydrochlorid metaboliseres i vid udstrækning. Dannelsen af hovedmetabolitten cetirizin, en carboxylsyremetabolit (ca. 45% af den orale dosis), medieres af alkoholdehydrogenase. Denne metabolit har signifikante perifere H1‑antagonistiske egenskaber. Andre identificerede metabolitter omfatter en N-dealkyleret metabolit og en O-dealkyleret metabolit med en plasmahalveringstid på 59 timer. Disse metaboliseringsveje medieres hovedsageligt af CYP3A4/5.

Elimination

Hydroxyzins halveringstid hos voksne er ca. 14 timer (7-20 t). Halveringstiden af hovedmetabolitten cetirizin hos voksne er ca. 10 timer. Plasmaclearance (CL/F) beregnet i studier efter en oral dosis er 13 ml/min/kg. Kun 0,8 % af dosis udskilles i uændret form i urin efter en oral dosis. Cetirizin udskilles hovedsageligt i uændret form i urin (25 % af oral hydroxyzinhydrochlorid-dosis).

*Særlige populationer*

Ældre

Hydroxyzins farmakokinetik hos ældre blev undersøgt hos 9 raske, ældre forsøgspersoner (69,5 ± 3,7 år) efter en enkeltdosis på 0,7 mg/kg. Hydroxyzins halveringstid steg til 29 timer, og det tilsyneladende fordelingsvolumen steg til 22,5 l/kg. Se pkt. 4.2 for reduktion af den daglige dosis til ældre.

Pædiatrisk population

Hydroxyzins farmakokinetik blev undersøgt hos 12 børn (6,1 ± 4,6 år; 22,0 ± 12,0 kg) efter en oral dosis på 0,7 mg/kg. Oral plasmaclearance pr. kg var ca. 2,5 gange højere end hos voksne. Halveringstiden var kortere end hos voksne. Den var ca. 4 timer hos 1-årige spædbørn og 11 timer hos 14-årige unge og stiger i takt med alderen. Dosis til børn bør justeres (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, som følge af primær biliær cirrhose, var plasmaclearance (CL/F) ca. 66% af hvad den er hos raske forsøgspersoner. Halveringstiden øgedes til 37 timer, og serumkoncentrationerne af carboxylsyremetabolitten cetirizin var højere end hos unge forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Hydroxyzins farmakokinetik blev undersøgt hos 8 forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 24 ± 7 ml/min). Hydroxyzinhydrochlorids eksponering (AUC) ændredes ikke i signifikant grad, hvorimod den ca. femdobledes for carboxylsyremetabolitten cetirizin. Denne metabolit blev ikke fjernet tilstrækkeligt ved dialyse. For at undgå udbredt ophobning af cetirizin efter gentagen dosering af hydroxyzinhydrochlorid bør den daglige dosis hydroxyzinhydrochlorid reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med hydroxyzin.

Hos rotter og kaniner blev der observeret fostermisdannelser med hydroxyzin doser på 50 mg/kg.

I isolerede Purkinjefibre fra hunde øgede 3 µM hydroxyzin varigheden af aktionspotentialet, hvilket kunne tyde på, at der skete en interaktion med kaliumkanaler, involveret i repolariseringsfasen. Ved en højere koncentration, 30 µM, var der et markant fald i varigheden af aktionspotentialet, hvilket kunne tyde på en mulig interaktion med calcium- og/eller natriumstrømmen. Hydroxyzin bevirkede en hæmning af kalium (IKr)-strømmen i humane ether-a-go-go-relaterede gen (hERG)-kanaler udtrykt i pattedyrsceller, med en IC50 på 0,62 µM, hvilket er mellem 10-60 gange højere end terapeutiske koncentrationer. Udover dette er hydroxyzinkoncentrationerne, som kræves for at påvirke kardiel elektrofysiologi, 10-100 gange højere end dem, der kræves for at blokere H1- og 5­HT2-receptorer.

Hos hunde, som blev monitoreret med telemetri, idet de ikke blev holdt fast og var ved bevidsthed, viste hydroxyzin og dets enantiomerer lignende kardiovaskulære profiler, dog med nogle mindre forskelle. I det første telemetristudie med hunde forøgede hydroxyzin (21 mg/kg oralt) hjerterytmen en smule og forkortede PR- og QT-intervaller. Der var ingen indvirkning på QRS- og QTc-intervaller, og det er derfor ikke sandsynligt, at disse mindre ændringer har klinisk betydning ved normale terapeutiske doser.

Lignende indvirkning på hjerterytmen og PR-interval blev observeret i et andet telemetristudie hos hunde, hvor det blev bekræftet, at hydroxyzin i en enkelt dosis på op til 36 mg/kg ikke havde nogen indvirkning på QTc-intervallet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Cellulose, mikrokrystallinsk

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri

Talcum

Magnesiumstearat

*Overtræk:*

Hypromellose 5cPs

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

PVC/PVdC- Alu blister:

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

HDPE-beholder:

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVdC - Alu blisterpakninger og HDPE-beholdere.

PVC/PVdC- Alu blister:

20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 og 250 tabletter.

HDPE-beholder med børnesikret polypropylenlåg og med indlæg og tørremiddel af silicagel:

20, 25, 28, 30, 50, 60 og 100 tabletter.

HDPE-beholder med låg af polypropylen og med indlæg og tørremiddel af silicagel:

250 tabletter. Denne pakning er til dosisdispensering.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bluefish Pharmaceuticals AB

Gävlegatan 22

113 30 Stockholm

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55833

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. marts 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. oktober 2024