

 7. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydroxyzine "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

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

32126

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydroxyzine "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*10 mg tabletter:* Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg hydroxyzinhydrochlorid.

*25 mg tabletter:* Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg hydroxyzinhydrochlorid.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på:

*10 mg tabletter:* Hver tablet indeholder 56 mg lactosemonohydrat.

*25 mg tabletter:* Hver tablet indeholder 140 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tablet)

*10 mg tabletter:* Hvid til råhvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet i størrelsen 5,50 mm, glat på begge sider.

*25 mg tabletter:* Hvid til råhvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet i størrelsen 8,0 mm, med delekærv på den ene side.

25 mg tabletter har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af angst hos voksne.

Symptomatisk behandling af urticaria og pruritus.

Hydroxyzine "Medical Valley" er indiceret til behandling af voksne, unge og børn i alderen fra 6 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringen af Hydroxyzine "Medical Valley" skal titreres individuelt i henhold til patientens behov. Hydroxyzine "Medical Valley" skal anvendes i den laveste, effektive dosis og i så kort tid som muligt.

Idet 10 mg og 25 mg tabletter ikke kan deles i to lige store doser, bør der gives andre styrker og doseringsformer af hydroxyzin ved behov for doser under 10 mg eller 12,5 mg.

Urticaria og pruritus

*Voksne og unge (≥12 år, >40 kg)*: Startdosis: 25-50 mg om aftenen.

*Børn (≥6 til 11 år, ≤40 kg):* 10-25 mg om aftenen.

Symptomatisk behandling af angst hos voksne

*Voksne:*

10-50 mg (delt i 2-3 daglige enkeltdoser), op til 100 mg/dag.

Alle indikationer

Hos voksne og børn, som vejer 40 kg eller mere, er den maksimale dosis 100 mg daglig.

Den maksimale daglige dosis hos børn, som vejer op til 40 kg, er 2 mg/kg/dag.

Medicinsk behandling af angst og agitation bør altid udgøre en støttende behandling. Behandlingen skal ideelt set iværksættes, følges og afsluttes af den samme læge.

*Dosisjusteringer*

Dosis skal justeres inden for det anbefalede dosisinterval og under hensyntagen til patientens behandlingsrespons.

Særlige populationer

*Ældre*

Hos ældre patienter anbefales det på grund af den langvarige virkning at starte med halvdelen af den sædvanlige dosis. Ved behandling af ældre patienter skal der altid vælges den lavest mulige dosis. Hos ældre er den maksimale dosis 50 mg daglig (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosis skal reduceres hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Se følgende tabel og juster dosis i henhold til instruktionerne.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 % |
| Nyresygdom i slutstadiet (ESRD) | <15 | 25 %3 gange pr. uge |

Formålet med dosisreduktionerne er at undgå overeksponering for den kløehæmmende metabolit cetirizin. Den anxiolytiske effekt, der er medieret af hydroxyzin, kan blive påvirket af dosisreduktion. Der anbefales individuel vurdering efter dosisreduktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, og en dosisreduktion bør overvejes.

Administration

De filmovertrukne tabletter skal sluges med en tilstrækkelig mængde vand. De filmovertrukne tabletter kan tages sammen med mad eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, cetirizin, andre piperazinderivater, aminophyllin eller ethylendiamin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Porfyri
* Patienter med kendt erhvervet eller medfødt forlængelse af QT-intervallet
* Patienter med kendt risikofaktor for forlænget QT-interval, herunder kendt kardiovaskulær sygdom, signifikant elektrolytforstyrrelse (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi), familieanamnese med pludselig hjertedød, signifikant bradykardi, samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet og/eller inducere torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5)
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hydroxyzine "Medical Valley" skal administreres med forsigtighed til patienter med forhøjet risiko for krampeanfald.

Små børn er mere tilbøjelige til at udvikle bivirkninger relateret til centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Krampeanfald er rapporteret hyppigere hos børn end hos voksne.

Pga. den potentielle antikolinerge virkning skal der udvises forsigtighed ved behandling af

* ældre patienter
* patienter med glaukom
* urinretention
* nedsat gastrointestinal motilitet
* myasthenia gravis
* demens.

Kardiovaskulære virkninger

Hydroxyzin er blevet forbundet med forlængelse af QT-intervallet i elektrokardiogrammet.

I forbindelse med overvågning efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af forlænget QT-interval og torsades de pointes hos patienter, der tager hydroxyzin. Hovedparten af disse patienter havde andre risikofaktorer, elektrolytforstyrrelser og fik samtidig anden behandling, der kan have været medvirkende hertil (se pkt. 4.8).

Hydroxyzin skal anvendes i den laveste effektive dosis og i så kort tid som muligt.

Hvis der opstår tegn eller symptomer, der kan være forbundet med hjertearytmi, skal hydroxyzin seponeres, og patienten skal omgående søge lægehjælp. Patienterne skal informeres om omgående at rapportere alle kardielle symptomer.

Cerebrovaskulære virkninger

I randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med visse atypiske antipsykotika er der blevet observeret en cirka 3 gange forhøjet risiko for cerebrovaskulære hændelser hos patienter med demens. Den underliggende mekanisme for dette kendes ikke. En øget risiko med andre antipsykotika, andre patientpopulationer eller hydroxyzin kan ikke udelukkes. Hydroxyzinhydrochlorid skal administreres med forsigtighed til patienter med risiko for slagtilfælde.

Ældre patienter

Det frarådes at anvende hydroxyzin til ældre patienter, da eliminationen af hydroxyzin hos denne population er nedsat, sammenlignet med eliminationen hos voksne, og der derfor er en større risiko for bivirkninger (f.eks. antikolinerge virkninger) (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hvis det anvendes til ældre patienter anbefales det at starte med halvdelen af den anbefalede dosis på grund af den langvarige virkning (se pkt. 4.2).

Dosis af Hydroxyzine "Medical Valley" skal reduceres hos patienter med nedsat leverfunktion og hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Der bør især udvises forsigtighed ved dosisjustering hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) på grund af begrænsede kliniske data vedrørende sikkerhed og virkning.

Høje doser kan give mundtørhed. Patienten skal oplyses om dette og om vigtigheden af en god mund- og tandhygiejne under behandling med hydroxyzinhydrochlorid.

Der kan være behov for dosisjustering, hvis Hydroxyzine "Medical Valley" anvendes samtidig med andre CNS-depressiva eller med lægemidler, der har antikolinerge egenskaber (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af Hydroxyzine "Medical Valley" og alkohol skal undgås (se pkt. 4.5).

Behandlingen skal seponeres mindst 5 dage før priktest for allergi eller bronkial provokationstest med methacholin for at undgå påvirkning af testresultaterne (se pkt. 4.5).

Behandlingsvarigheden bør aftales med patienten, og patienten bør gøres opmærksom på de initiale bivirkninger.

Lactose

Hydroxyzine "Medical Valley" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose-galactose-malabsorption.

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 vides at forlænge QT-intervallet og/eller inducere torsades de pointes, kan øge risikoen for arytmi. Disse lægemidler kan f.eks. være klasse IA-antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid) og klasse III-antiarytmika (amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse antipsykotika (f.eks. haloperidol), visse antidepressiva (f.eks. citalopram, escitalopram), visse lægemidler mod malaria (f.eks. mefloquin), visse antibiotika (f.eks. erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin), visse svampemidler (f.eks. pentamidin), visse lægemidler mod gastrointestinale gener (f.eks. prucaloprid), visse lægemidler mod cancer (f.eks. toremifen, vandetanib) og methadon. Derfor er disse kombinationer kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Kombinationer, der frarådes

*Betahistin og lægemidler med antikolinesterase*

Hydroxyzin har antagonistisk virkning på betahistin og lægemidler indeholdende antikolinesterase.

*Allergitest*

Behandlingen skal seponeres mindst 5 dage før allergitest eller bronkial provokationstest med methacholin for at undgå påvirkning af testresultaterne.

*MAO-hæmmere*

Samtidig administration af hydroxyzin og monoaminooxidasehæmmere skal undgås.

Kombinationer, der kræver forsigtighed

*Bradykardi- og hypokaliæmi-inducerende lægemidler*

Der skal udvises forsigtighed ved brug af bradykardi- og hypokaliæmi-inducerende lægemidler.

*CNS-depressiva*

Patienten skal oplyses om, at hydroxyzin kan forstærke virkningen af CNS-depressiva eller aktive stoffer, der har antikolinerge egenskaber. Dosis skal tilpasses individuelt.

*Alkohol*

Alkohol potenserer virkningen af hydroxyzin.

*Cimetidin*

600 mg cimetidin to gange dagligt har vist sig at øge serumkoncentrationen af hydroxyzin med 36 % og reducere peak-koncentrationen 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)
* 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 usandsynligt, at hydroxyzin svækker metabolismen af lægemidler, der er substrater for cytokrom P450 2C9, 2C19 og 3A4 samt UDP-glucuronyltransferaser.

*CYP3A4/5-hæmmere*

Hydroxyzin metaboliseres via alkoholdehydrogenase og CYP3A4/5, og der kan forventes en stigning i plasmakoncentrationerne af hydroxyzin ved samtidig administration af hydroxyzin og aktive stoffer, som vides at være potente hæmmere af disse enzymer. Eksempler på potente hæmmere af CYP3A4/5 er telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol og visse HIV-proteasehæmmere, inklusive atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir og tipranavir/ritonavir. Eksempler på potente hæmmere af alkoholdehydrogenase er disulfiram og metronidazol. Der forventes ingen interaktion med CYP3A4/5-substrat.

*Thiaziddiuretika*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hydroxyzine "Medical Valley" er kontraindiceret under graviditet.

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af hydroxyzinhydrochlorid til gravide kvinder. Hydroxyzinhydrochlorid krydser placentabarrieren, hvilket kan føre til højere koncentrationer hos fosteret end hos moderen. Hos nyfødte, hvis mødre i løbet af graviditeten og/eller under fødslen var blevet behandlet med hydroxyzinhydrochlorid, blev følgende bivirkninger observeret straks eller kun få timer efter fødslen: hypotoni, bevægelsesforstyrrelser herunder ekstrapyramidale forstyrrelser, kloniske bevægelser, CNS-depression, neonatal hypoxi eller urinretention. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Hydroxyzine "Medical Valley" bør ikke anvendes i ammeperioden.

Cetirizin, hovedmetabolitten af hydroxyzinhydrochlorid, udskilles i human mælk. Selv om der ikke er udført formelle studier vedrørende udskillelse af hydroxyzinhydrochlorid i human mælk, er der påvist alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spædbørn, som blev ammet af mødre behandlet med hydroxyzinhydrochlorid. Hydroxyzine "Medical Valley" er kontraindiceret under amning.

Fertilitet

Der findes ingen oplysninger om hydroxyzinhydrochlorids påvirkning af fertiliteten.

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

Mærkning.

Hydroxyzine "Medical Valley" påvirker i moderat til væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal advares om, at deres evne til at udføre aktiviteter, der kræver mental opmærksomhed eller fysisk koordination, som f.eks. at betjene maskiner eller føre motorkøretøj, kan være nedsat.

Samtidig brug af hydroxyzinhydrochlorid med alkohol eller andre sedativa bør undgås, da det forværrer disse virkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Den mest almindelige bivirkning ved sederende antihistaminer er CNS-depression eller paradoksal CNS-stimulering. Andre almindelige bivirkninger omfatter antikolinerg aktivitet og overfølsomhedsreaktioner.

A. Kliniske studier

Oral administration af hydroxyzinhydrochlorid:

Nedenstående tabel viser de bivirkninger, der er blevet indberettet fra placebokontrollerede kliniske studier med hydroxyzinhydrochlorid, med en hyppighed på mindst 1 %. Studierne omfatter 735 patienter, der fik hydroxyzinhydrochlorid i doser op til 50 mg dagligt og 630 patienter, der fik placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkning** | **Bivirkninger for hydroxyzin, %** | **Bivirkninger for placebo, %** |
| Søvnighed | 13,74 | 2,70 |
| Hovedpine | 1,63 | 1,90 |
| Træthed | 1,36 | 0,63 |
| Mundtørhed | 1,22 | 0,63 |

B. Erfaring efter markedsføringen

Nedenstående tabel viser de bivirkninger, anført efter systemorganklasse og hyppighed, der er blevet indberettet under brug af produktet efter markedsføring.

Hyppighederne er estimeret ved brug 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: Anafylaksi

*Psykiske forstyrrelser*

Ikke almindelig: Agitation, forvirring

Sjælden Desorientering, hallucinationer

Ikke kendt: Aggression, depression, tics

*Nervesystemet*

Almindelig: Sedation

Ikke almindelig: Svimmelhed, søvnløshed, tremor

Sjælden: Krampeanfald, dyskinesi

Ikke kendt: Dystoni, paræstesi, synkope

*Øjne*

Sjælden: Akkomodationsforstyrrelser, sløret syn

Ikke kendt: Okulogyrisk krise

*Hjerte*

Sjælden: Hjertestop, ventrikelflimren, ventrikulær takykardi

Ikke kendt: Forlænget QT-interval (se pkt. 4.4), ventrikulære arytmier (f.eks. torsades de pointes).

*Vaskulære sygdomme*

Sjælden: Hypotension

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Meget sjælden: Bronkospasme

*Mave-tarm-kanalen*

Ikke almindelig: Kvalme

Sjælden: Forstoppelse, opkastning

Ikke kendt: Diarré

*Lever og galdeveje*

Sjælden: Unormal leverfunktionstest

Ikke kendt: Hepatitis

*Hud og subkutane væv*

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

Meget sjælden: Angioødem, øget svedtendens, afgrænset medikamentelt udslæt, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom

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

*Nyrer og urinveje*

Sjælden: Urinretention

Ikke kendt: Dysuri, enurese

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ikke almindelig: Utilpashed, feber

Ikke kendt: Asteni, ødem

*Undersøgelser*

Ikke kendt: Vægtøgning

Behandling med neuroleptika kan forårsage forlængelse af QT-intervallet og hjertearytmier. Tilfælde af pludselig død, som kan være relateret til hjertet (se pkt. 4.4) er blevet rapporteret under behandling med disse 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 hydroxyzinhydrochlorid, der blev givet til et 2-årigt barn, resulterede i ingen til let forgiftning, og 300 mg hydroxyzin, der blev givet til et 2-årigt barn, resulterede i en alvorlig forgiftning.

1-1,5 g hydroxyzin givet til voksne forårsagede let forgiftning. 1,5-2,5 g hydroxyzinhydrochlorid givet til voksne resulterede i en moderat forgiftning.

Symptomer

Symptomer, der blev observeret efter kraftig overdosering af hydroxyzinhydrochlorid, har hovedsageligt været forbundet med CNS-depression eller CNS-paradoksvirkning. Symptomerne omfatter kvalme, opkastning, takykardi, pyreksi, døsighed, ændret pupilrefleks, tremor, forvirring eller hallucinationer. Disse virkninger kan efterfølges af nedsat bevidsthed, respirationsdepression, krampeanfald eller hypotension eller hjertearytmi, herunder bradykardi. Koma og kardiorespiratorisk kollaps kan forekomme. Der er indberettet forlængelse af QT-intervallet og tilfælde af arytmier med dødelig udgang i forbindelse med en overdosering af neuroleptika.

Behandling

Symptomatisk og støttende behandling er indiceret. Ventrikelskylning med endotrakeal intubation kan udføres, og også aktivt kul. Der findes ingen specifik antidot. Luftveje, vejrtrækning og kredsløbsfunktion skal overvåges nøje og omfatte kontinuerlig EKG-monitorering. Tilstrækkelig iltforsyning skal være tilgængelig. Hjerte- og blodtryksmonitorering skal opretholdes, indtil patienten har været symptomfri i 24 timer.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, anxiolytika, diphenylmethan-derivater, ATC‑kode: N 05 BB 01.

Hydroxyzin er en hurtigvirkende H1-receptorantagonist med stærkt kløehæmmende og antiallergiske egenskaber. Effekten opnås efter cirka 1 time og vedvarer i mindst 24 timer.

Hydroxyzin har også sedative egenskaber på grund af dets effekt på formatio reticularis. Effekten er mærkbar efter cirka 15 minutter og vedvarer i cirka 12 timer.

Hydroxyzin har også antikolinerg, spasmolytisk og adrenolytisk virkning. Hydroxyzin har et bredt terapeutisk vindue og forårsager ikke stofafhængighed.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hydroxyzinhydrochlorid absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen. Den maksimale plasmakoncentration (Cmax) har vist sig at blive nået efter cirka 2 timer (tmax) efter oral administration. Efter enkelte doser på 25 mg og 50 mg er Cmax normalt henholdsvis 30 ng/ml og 70 ng/ml hos voksne. Hastigheden og omfanget af eksponeringen for hydroxyzinhydrochlorid er omtrent den samme, uanset om det gives i tabletform eller som sirup. Efter gentagen dosering én gang dagligt, øges koncentrationen med cirka 30 %. Hydroxyzinhydrochlorids orale biotilgængelighed sammenlignet med intramuskulær (i.m.) administration er cirka 80 %.

Fordeling

Hydroxyzinhydrochlorid fordeles bredt i kroppen og er generelt mere koncentreret i væv end i plasma. Den tilsyneladende fordelingsvolumen er 7-16 l/kg hos voksne. Hydroxyzinhydrochlorid optages i huden efter oral administration. Hydroxyzinkoncentrationen i huden er højere end serumkoncentrationen både efter enkelt- og flerdosisadministration.

Hydroxyzinhydrochlorid krydser placentabarrieren og blod-hjerne-barrieren, hvilket kan føre til højere koncentrationer hos fosteret end hos moderen.

Biotransformation

Hydroxyzinhydrochlorid metaboliseres ekstensivt. Dannelsen af hovedmetabolitten, cetirizin, en carboxylsyre (ca. 45 % af oral dosis) medieres af alkoholdehydrogenase. Denne metabolit har signifikante perifere H1-antagonistegenskaber. Andre identificerede metabolitter omfatter N-dealkylerede og O-dealkylerede metabolitter med en plasmahalveringstid på 59 timer. Disse metaboliske pathways medieres primært af CYP3A4/5.

Elimination

Hydroxyzins halveringstid hos voksne er omkring 14 timer (7-20 t). Hovedmetabolitten cetirizins halveringstid hos voksne er cirka 10 timer. Plasmaclearance (CL/F) beregnet efter en oral forsøgsdosis, er 13 ml/min/kg. Kun 0,8 % af dosis udskilles uændret i urinen efter en oral dosis. Cetirizin udskilles hovedsageligt uændret i urinen (25 % af den orale hydroxyzinhydrochlorid dosis).

*Særlige populationer*

*Ældre*

Hydroxyzins farmakokinetik hos ældre blev undersøgt hos 9 raske, ældre forsøgspersoner (69,5 ± 3,7 år) efter en enkelt dosis på 0,7 mg/kg. Hydroxyzins halveringstid øgedes til 29 timer og det tilsyneladende fordelingsvolumen steg til 22,5 l/kg. Det anbefales at reducere den daglige dosis til ældre patienter (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Hydroxyzins farmakokinetik blev evalueret hos 12 børn (6,1 ± 4,6 år; 22,0 ± 12,0 kg) efter en oral dosis på 0,7 mg/kg. Oral plasmaclearance per kg var cirka 2,5 gange højere end hos voksne.

Halveringstiden var kortere end hos voksne. Den var på cirka 4 time hos 1 år gamle spædbørn og 11 timer hos unge på 14 år og stigende med alder. Dosis skal justeres i tilfælde af børn (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Hos personer med nedsat leverfunktion sekundær til primær galdecirrhose var plasmaclearance (CL/F) cirka 66 % af den, der ses hos normale personer. Halveringstiden blev øget til 37 timer, og serumkoncentrationen af carboxylsyremetabolitten cetirizin var højere end hos unge forsøgspersoner med normal leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Hydroxyzins farmakokinetik blev undersøgt hos 8 forsøgspersoner med kraftigt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 24 ± 7 ml/min). Eksponeringen (AUC) for hydroxyzin­hydrochlorid ændredes ikke signifikant, mens den øgedes omkring 5 gange for carboxylsyremetabolitten cetirizin. Denne metabolit fjernedes ikke effektivt ved dialyse. For at undgå signifikant akkumulering af cetirizin efter gentagne doser hydroxyzinhydrochlorid bør den daglige dosis hydroxyzinhydrochlorid reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Administration af 50 mg/kg hydroxyzinhydrochlorid gav anledning til aborter og misdannelser af fostre hos rotter og kaniner.

I isolerede Purkinjefibre fra hunde øgede 3 mikroM hydroxyzinhydrochlorid varigheden af aktionspotentialet, hvilket kunne tyde på en interaktion med kaliumkanaler, der er involveret i repolariseringsfasen. Ved en højere koncentration, 30 mikroM, var der et markant fald i varigheden af aktionspotentialet, hvilket kunne tyde på en mulig interaktion med calcium- og/eller natriumstrømme. Hydroxyzinhydrochlorid havde en hæmmende virkning på kaliumflowet (IKr) i hERG-kanaler (*human ether-a-go-go Related Gene*) udtrykt i mammale celler, med en IC50 på 0,62 mikroM, hvilket er mellem 10-60 gange højere end terapeutiske koncentrationer. Ud over dette er de koncentrationer af hydroxyzinhydrochlorid, som kræves for at påvirke kardiel elektrofysiologi, 10-100 gange højere end dem, der kræves for at blokere H1- og 5-HT2-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 visse mindre forskelle. Et indledende telemetristudie med hunde viste, at hydroxyzinhydrochlorid (21 mg/kg oralt) forhøjede hjerterytmen en smule og forkortede PR- og QT-intervallerne. Der sås ingen virkning på QRS- og QTc-intervaller, og det er derfor ikke sandsynligt, at disse mindre ændringer har klinisk betydning ved normale terapeutiske doser.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Tricalciumphosphat (E341)

Stivelse, pregelatineret

Natriumlaurilsulfat (E487)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk:

Titandioxid (E171)

Hydroxypropylmethylcellulose

Macrogol 400

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid PVC/PVDC/aluminium blister med 25 eller 100 filmovertrukne tabletter anbragt i en ydre karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 64702

25 mg: 64703

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. februar 2024