

 25. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydroxyzine ”Orifarm”, filmovertrukne tabletter**

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

 29456

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Hydroxyzine ”Orifarm”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg eller 25 mg hydroxyzinhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

10 mg: Lactosemonohydrat 56 mg

25 mg: Lactosemonohydrat 140 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6,1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

10 mg: Hvide til off-white, runde (diameter 5,3-5,7 mm, tykkelse 2,7-3,3 mm), bikonvekse filmovertrukne tabletter og glatte på begge sider.

25 mg: Hvide til off-white, runde (diameter 7,8-8,2 mm, tykkelse 3,5-4,1 mm), bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hydroxyzine ”Orifarm” er indiceret til:

* symptomatisk behandling af angst hos voksne ≥ 18 år
* symptomatisk behandling af pruritus hos voksne, unge og børn i alderen fra 6 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Hydroxyzine ”Orifarm” skal anvendes i den laveste effektive dosis og i så kort tid som muligt.

*Alle indikationer:*

Da 10 mg tabletten ikke kan deles i 2 lige store doser, skal andre mere passende styrker og doseringsformer med hydroxyzin anvendes hvis doser under 10 mg er påkrævet. Andre mere passende doseringsformer med hydroxyzin skal anvendes til patienter som ikke kan synke tabletter.

*Voksne*

* *Symptomatisk behandling af angst hos voksne (≥ 18 år):*

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

* *Symptomatisk behandling af pruritus hos voksne (≥ 18 år):*

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.

*Særlige populationer*

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

*Pædiatrisk population:*

* *Symptomatisk behandling af pruritus hos børn og unge (≥ 6 år):*

1mg/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.

Hydroxyzine ”Orifarm” 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.

*Ældre:*

Hos ældre er det tilrådeligt at starte med halvdelen af den anbefalede dosis på grund af den længere virkning. Den lavest mulige dosis bør vælges til behandling af ældre patienter. Den maksimale daglige dosis hos ældre er 50 mg/dag (se pkt. 4.4). Resultaterne og behovet for behandling skal vurderes løbende.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion og dosisreduktion bør overvejes. Se tabellen nedenfor, og juster dosis som anvist. .

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 |

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 skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, og en nedsættelse af dosis bør overvejes.

Administration

Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde vand. Tabletterne kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

 Hydroxyzine ”Orifarm” bør ikke bruges til patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof, cetirizin, andre piperazinderivater, amiophyllin, ethylendiamin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* Porfyri.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
* 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).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Hydroxyzine ”Orifarm” bør gives med forsigtighed til patienter med øget risiko for kramper.

Mindre børn har større tendens til bivirkninger i forbindelse med CNS-stimulation (se pkt. 4.8). Kramper rapporteres hyppigere hos børn end hos voksne.

På grund af de potentielle antikolinerge effekter skal der udvises forsigtighed ved behandling af:

* ældre patienter
* patienter med glaukom
* urinretention
* nedsat gastrointestinal bevægelighed
* 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 hydroxycin. Hovedparten af disse patienter havde andre risikofaktorer, elektrolytforstyrrelser eller 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.

Der er observeret en ca. 3 gange større risiko for cerebrovaskulære hændelser i randomiserede, placebokontrollerede, kliniske studier med visse atypiske antipsykotika hos patienter med demens. Den underliggende mekanisme for dette er ukendt. En øget risiko ved andre antipsykotika eller i andre patientpopulationer kan ikke udelukkes. Hydroxyzinhydrochlorid skal gives med forsigtighed hos patienter med risiko for apopleksi.

Det anbefales, at hydroxyzin ikke anvendes til ældre patienter, da eliminationen hos denne population er langsommere 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 ”Orifarm” skal nedsættes hos patienter med nedsat leverfunktion og hos patienter med moderat til svære nyrefunktionsnedsættelse (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 medføre mundtørhed. Patienten skal informeres om dette samt vigtigheden af en god mund- og tandhygiejne under behandling med hydroxyzinhydrochlorid. Behandlingsvarigheden bør aftales med patienten, og patienten bør gøres opmærksom på de initiale bivirkninger.

Dosisjustering kan være nødvendig, hvis Hydroxyzine ”Orifarm” anvendes samtidig med CNS-undertrykkende midler eller lægemidler med antikolinerge egenskaber (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af Hydroxyzine ”Orifarm” og alkohol bør undgås (se pkt. 4.5).

Behandlingen skal stoppes mindst 5 dage inden hudtest for allergi eller bronkial provokationstest med metakolin for at undgå påvirkning af testresultaterne (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Hydroxyzine ”Orifarm” indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Kontraindikerede 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. kinidin, 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, hydroxychloroquin), 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), methadon. Derfor er disse kombinationer kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Kombinationer, der ikke anbefales:

*Betahistin og antikolinesterase*

Hydroxyzin har antagonistisk virkning på betahistin og antikolinesterase.

*Allergitestning*

Behandlingen skal stoppes mindst 5 dage inden allergitestning eller bronkial provokationstest med metakolin for at undgå påvirkning af testresultaterne.

*MAO-hæmmere*

Samtidig administration af hydroxyzin og monoaminooxidasehæmmere bør undgås.

Kombinationer, der kræver forsigtighed:

*Lægemidler, der inducerer bradykardi og hypokaliæmi*

Der skal udvises forsigtighed ved brug af lægemidler, som inducerer bradykardi og hypokaliæmi.

*CNS-hæmmende midler*

Patienterne skal informeres om, at hydroxyzin kan forstærke effekten af CNS-hæmmende midler eller lægemidler med antikolinerge egenskaber. Dosis skal tilpasses den enkelte patient.

*Alkohol*

Alkohol forstærker virkningen af hydroxyzin.

*Adrenalin*

Hydroxyzin modvirker adrenalins bloktryksøgende virkning.

*Phenytoin*

Hos rotter har hydroxyzin vist antagonistisk virkning på phenytoins krampestillende effekt.

*Cimetidin*

Administration af 600 mg cimetidin 2 gange daglig 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 ved høje doser forårsage lægemiddelinteraktioner med CYP2D6-substrater:

* betablokkere (metoprolol, propraphenon, timolol)
* SSRI'er (fluoxetin, fluvoxamin)
* antidepressiva (amitriptylin, clomipramin, desipramin, duloxetin, imipramine, paroxetin, venlafaxin)
* antipsykotika (aripiprazol, haloperidol, risperidon, thioridazin)
* kodein, dextromethorphan, flecainid, mexiletin, ondansetron, tamoxifen, tramadol

*UDP-glukuronyltransferase og cytokrom P450*

Hydroxyzin kan nedsætte metabolismen for lægemidler, som er substrater for cytokrom P450 2C9, 2C19 og 3A4 og UDP-glukuronyltransferase.

*CYP3A4/5-hæmmere*

Hydroxyzin metaboliseres af alkoholdehydrogenase og CYP3A4/5, og der kan forventes en øget koncentration af hydroxyzin i blodet, hvis hydroxyzin administreres sammen med lægemidler, der er potente inhibitorer af disse enzymer. Som eksempler på potente hæmmere af CYP3A4/5 kan nævnes telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol og visse HIV-proteasehæmmere, herunder atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir og tipranavir/ritonavir, og som eksempler på potente hæmmere af alkoholdehydrogenase kan nævnes disulfiram og metronidazol. Der forventes ingen interaktion mellem hydroxyzin og CYP3A4/5-substrat.

*Thiaziddiuretika*

Samtidig brug af aktive stoffer, som kan forårsage elektrolytforstyrrelser, f.eks. thiaziddiuretika (hypokaliæmi), bør undgås, da de øger risikoen for maligne arytmika (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen oplysninger om effekten af hydroxyzinhydrochlorid på fertilitet.

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede data om brugen af hydroxyzinhydrochlorid til gravide kvinder. Hydroxyzinhydrochlorid krydser placentabarrieren, hvilket kan medføre højere koncentrationer hos fosteret end hos moderen. Følgende hændelser blev observeret straks eller kun få timer efter fødslen hos nyfødte, hvor moderen fik hydroxyzin­hydrochlorid under graviditeten og/eller fødslen: hypotoni, bevægelsesforstyrrelser, herunder ekstrapyramidale forstyrrelser, kloniske bevægelser, CNS-hæmning, neonatal hypoksi eller urinretention. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hydroxyzine ”Orifarm” er derfor kontraindiceret under graviditet.

Amning

Cetirizin, hovedmetabolitten af hydroxyzinhydrochlorid, udskilles i human mælk. Selvom der ikke er udført nogen formelle studier vedrørende udskillelse af hydroxyzinhydrochlorid i human mælk, er der observeret alvorlige bivirkninger i nyfødte/spædbørn, der blev ammet af mødre, som blev behandlet med hydroxyzinhydrochlorid. Hydroxyzine ”Orifarm” er derfor kontraindiceret under graviditet. Amning skal ophøre, hvis der er behov for behandling med Hydroxyzine ”Orifarm”.

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

 Mærkning.

Hydroxyzine ”Orifarm” 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 blive nedsat.

**4.8 Bivirkninger**

 Den mest almindelige bivirkning ved de sløvende antihistaminer er CNS-hæmning. Bivirkningerne varierer fra let døsighed til dyb søvn og omfatter initiativløshed, svimmelhed og manglende koordination. Paradoksal stimulation kan undertiden forekomme, især ved høje doser og hos børn og ældre. Hvis der optræder sløvhed, kan den aftage efter et par dages behandling. Andre almindelige bivirkninger omfatter antikolinerg aktivitet, overfølsomhedsreaktioner, hovedpine, psykomotorisk svækkelse og antimuskarine bivirkninger.

A Kliniske studier

Oral administration af hydroxyzinhydrochlorid.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger, som er rapporteret fra placebokontrollerede studier med en hyppighed på mindst 1 % for hydroxyzinhydrochlorid. Studierne omfatter 735 patienter, som fik hydroxyzinhydrochlorid i doser op til 50 mg daglig, og 630 patienter, som fik placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bivirkning  | % bivirkninger af hydroxyzin | % bivirkninger af placebo |
| Døsighed | 13,74 | 2,70 |
| Hovedpine | 1,63 | 1,90 |
| Træthed | 1,36 | 0,63 |
| Mundtørhed | 1,22 | 0,63 |

B Erfaringer efter markedsføring

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, som er rapporteret efter markedsføring af hydroxyzin.

Bivirkningerne er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasser. Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne angivet i henhold til faldende sværhedsgrad. Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende hyppighedsklassificering:

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)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkninger |
| *Blod og lymfesystem* | Ikke kendt | Trombocytopeni |
| *Immunsystemet* | SjældenMeget sjælden | OverfølsomhedsreaktionerAnafylaksi |
| *Psykiske forstyrrelser* | Ikke almindeligSjældenIkke kendt | Agitation, forvirringDesorientering, hallucinationerAggression, depression, tics |
| *Nervesystemet* | AlmindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt | SedationSvimmelhed, søvnløshed, tremorKrampeanfald, dyskinesiDystoni, paræstesi, synkope |
| *Øjne* | SjældenIkke kendt | Akkomodationsforstyrrelser, sløret synOkulogyr krise |
| *Hjerte* | SjældenIkke kendt | Hjertestop, ventrikelflimmer, ventrikulær takykardiVentrikulære arytmier (f.eks. torsades de pointes), forlænget QT-interval (se pkt. 4.4) |
| *Vaskulære sygdomme* | Sjælden | Hypotension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Meget sjælden | Bronkospasme |
| *Mave-tarm-kanalen* | Ikke almindeligSjældenIkke kendt | KvalmeForstoppelse, opkastningDiarré |
| *Lever og galdeveje* | SjældenIkke kendt | Forhøjede transaminaser, basisk fosfatase, bilirubin og glutamylHepatitis |
| *Hud og subkutane væv* | SjældenMeget sjældenIkke kendt | Klør, erytem, papuløst udslæt, nældefeber, dermatitisAngioødem, øget svedproduktion, afgrænset medikamentelt udslæt, akut generaliseret pustuløs eksantem, erythema multiforme, Stevens Johnson-syndromBulløse tilstande f.eks. toksisk epidermal nekrolyse, pemfigoid |
| *Nyrer og urinveje* | SjældenIkke kendt | UrinretentionDysuri, enuresis |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Ikke almindeligIkke kendt | Utilpashed, feberAsteni, ødem |
| *Undersøgelser* | Ikke kendt | Vægtstigning |

Behandling med antipsykotiske lægemidler kan medføre QT-intervalforlængelse og hjertearytmier. Der er rapporteret om tilfælde af pludselig død, som kan være hjerterelaterede (se pkt. 4.4), under behandling med sådanne lægemidler.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte 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 givet til et 2-årigt barn medførte ingen til mild forgiftning, og 300 mg hydroxyzin givet til et 2-årigt barn medførte svær forgiftning.

1–1,5 g hydroxyzin givet til voksne medførte mild forgiftning. 1,5–2,5 g hydroxyzin­hydrochlorid givet til voksne medførte moderat forgiftning

*Symptomer*

De symptomer, der er observeret efter en stor overdosis af hydroxyzinhydrochlorid, har hovedsageligt være forbundet med antikolinerge virkninger, CNS-hæmning eller paradoksal CNS-stimulation. Symptomerne omfatter kvalme, opkastning, takykardi, pyreksi, somnolens, ændrede pupilreflekser, tremor, forvirring eller hallucinationer. Disse bivirkninger kan efterfølges af nedsat bevidsthed, respirationsdepression, krampeanfald, hypotension eller hjertearytmier inklusive bradykardi. Koma, kardiovaskulært kollaps og respirationssvigt kan optræde. QT-intervalforlængelse og tilfælde af fatale arytmier er rapporteret i forbindelse med overdosering af neuroleptika.

*Behandling*

Symptomatisk og understøttende behandling er indiceret. Ventrikelskylning med endotrakeal intubation kan udføres, hvis der er indtaget en klinisk signifikant mængde medicin. Aktivt kul kan overvejes, men der foreligger kun få data, som understøtter effekten. Luftveje, vejrtrækning og kredsløbsfunktion skal overvåges nøje med løbende EKG-registreringer. Tilstrækkelig iltforsyning skal være tilgængelig. Hjerte og blodtryk skal monitoreres, indtil patienten har været symptomfri i 24 timer. Det er tvivlsomt, om hæmodialyse eller peritoneal dialyse har nogen værdi.

Der findes ingen specifik antidot. Litteraturdata indikerer, at en terapeutisk dosis af fysostigmin kan medføre alvorlige, livstruende antikolinerge virkninger, som er svære at behandle og ikke responderer på andre stoffer. Fysostigmin bør ikke anvendes til at holde en patient vågen. Hvis patienten har taget antidepressiva, kan administration af fysostigmin medføre krampeanfald og hjertestop. Fysostigmin bør også undgås hos patienter med ledningsforstyrrelser.

Patienter med ændret mental status bør undersøges for at finde ud af, om der samtidig er indtaget stoffer eller alkohol, og de skal behandles med ilt, naloxon, glukose og thiamin ved behov.

Noradrenalin eller metaraminol bør gives ved behov for et blodtryksstimulerende middel. Giv ikke adrenalin.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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

 Hydroxyzinhydrochlorid er en hurtigtvirkende H1-receptorantagonist med potente kløestillende og antiallergiske egenskaber. Virkningen opnås efter ca. 1 time og varer mindst 24 timer.

Hydroxyzinhydrochlorid virker også beroligende på grund af dets effekt på retikulær dannelse. Effekten er mærkbar efter ca. 15 minutter og varer cirka 12 timer. Hydroxyzinhydrochlorid har også en antikolinerg, spasmolytisk og adrenolytisk virkning.

Virkningsmekanisme

Hydroxyzinhydrochlorid er ikke et kortikalt depressivum, men dets virkning kan skyldes CNS-undertrykkelse af aktiviteten i visse vigtige subkortikale områder.

Farmakodynamiske effekter, klinisk effekt og sikkerhed

Hydroxyzinhydrochlorid har i studier vist antihistamine og bronkodilaterende effekter, som er bekræftet klinisk. Derudover er der påvist en antiemetisk effekt i både apomorfintest og veriloidtest. Farmakologiske og kliniske studier tyder på, at hydroxyzinhydrochlorid i en terapeutisk dosis ikke øger den gastriske sekretion eller surhedsgrad og i de fleste tilfælde giver milde antisekretoriske fordele. Det har vist sig, at nældefeber og rødme hos raske frivillige voksne og børn aftager, når der først sprøjtes histamin eller antigener ind i huden. Hydroxyzinhydrochlorid har også vist sig effektiv til reduktion af kløe ved forskellige typer af nældefeber, eksem og dermatitis.

I tilfælde af leversvigt kan effekten af én dosis antihistamin vare helt op til 96 timer efter dosering.

EKG-studier udført med raske frivillige har vist, at lægemidlet har en anxiolytisk-sedativ profil. Den anxiolytiske effekt blev bekræftet i en række klassiske psykometriske test. Polygrafiske søvnstudier med patienter, som led af angst og søvnløshed, viste, at den samlede søvnvarighed blev øget og den samle tid med natlige opvågninger samt tiden til indsovning blev reduceret både efter enkeltdosen på 50 mg og gentagen dosering. Muskelspændinger blev reduceret hos overængstelige patienter, som fik en daglig dosis på 3 x 50 mg. Der blev ikke observeret hukommelsesforstyrrelser. Patienter med angst udviste ikke abstinenssymptomer efter 4 ugers behandling.

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske og antipruritiske effekter af hydroxyzinhydrochlorid 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. Kløe blev undertrykt i signifikant grad fra 1 til 24 timer efter administration af dosen med en 85 % undertrykkelse fra 2 til 12 timer. Den potente antipruritiske effekt varer ved selv ved lave serumkoncentrationer af det aktive stof (kun 10 % af det maksimale niveau opnået). Hos børn synes de biologiske effekter af hydroxyzinhydrochlorid at vare meget længere, end hvad der kunne forventes ud fra værdierne for halveringstid.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Hydroxyzinhydrochlorid absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen. Den maksimale plasmakoncentration (Cmax) har vist sig at blive nået efter ca. 2 timer (tmax) efter oral administration. Efter enkeltdoser på 25 mg og 50 mg hos voksne er Cmax normalt henholdsvis 30 og 70 ng/ml. Hastigheden og omfanget af eksponering for hydroxyzinhydrochlorid er omtrent de samme for administration med tablet eller sirup. Efter gentagen dosering én gang daglig stiger koncentrationen ca. 30 %. Den orale biotilgængelighed af hydroxyzinhydrochlorid sammenlignet med intramuskulær (i.m) administration er ca. 80 %.

Fordeling

Hydroxyzinhydrochlorid fordeles i hele 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 serumkoncentrationerne efter administration af både enkeltdosis og flere doser.

Hydroxyzinhydrochlorid krydser placentabarrieren, hvilket kan medføre højere koncentrationer hos fosteret end hos moderen.

Biotransformation

Hydroxyzinhydrochlorid metaboliseres i vid udstrækning. 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 signalveje medieres primært af CYP3A4/5.

Elimination

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

*Særlige populationer*

*Ældre:*

Farmakokinetikken for hydroxyzin 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 den tilsyneladende fordelingsvolumen steg til 22,5 l/kg. Nedsættelse af den daglige dosis anbefales hos ældre patienter (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken for hydroxyzin blev vurderet 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 børn og 11 timer hos 14-årige børn, og den stiger med alderen. Dosis skal justeres til det enkelte barn (se pkt. 4.2.).

*Nedsat leverfunktion*

Hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion sekundært til primær biliær cirrose var plasmaclearance (CL/F) ca. 66 % af plasmaclearance hos normale forsøgspersoner. Halveringstiden var steget til 37 timer, og serumkoncentrationerne af carboxylsyremetabolitten cetirizin var højere end hos unge forsøgspersoner med normal leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken for hydroxyzin er blevet undersøgt hos 8 forsøgspersoner med svær nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance 24 ± 7 ml/min). Eksponeringen (AUC) for hydroxyzinhydrochlorid ændrede sig ikke signifikant, mens den steg ca. 5 gange for carboxylsyremetabolitten cetirizin. Denne metabolit blev ikke fjernet effektivt med dialyse. For at undgå signifikant ophobning af cetirizin efter gentagen dosering af hydroxyzinhydrochlorid bør den daglige dosis af hydroxyzinhydrochlorid reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Administration af 50 mg/kg hydroxyzinhydrochlorid hos rotter og kaniner viste misdannelser og tab af fostre.

I isolerede Purkinje-fibre fra hunde øgede 3 µM hydroxyzinhydrochlorid varigheden af aktionspotentialet, hvilket kunne tyde på, at der skete en interaktion med kaliumkanaler, der er involveret i repolariseringsfasen. Ved en højere koncentration på 30 µM var der et markant fald i varigheden af aktionspotentialet, hvilket kunne tyde på en mulig interaktion med kalcium- og/eller natriumstrømme. Hydroxyzinhydrochlorid havde en hæmmende effekt på 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. Derudover er de koncentrationer af hydroxyzinhydrochlorid, der 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 hydroxyzinhydrochlorid og dets enantiomerer lignende kardiovaskulære profiler, dog med nogle mindre forskelle. I et første telemetristudie med hunde forøgede hydroxyzinhydrochlorid (21 mg/kg oralt) hjerterytmen en smule og forkortede PR- og QT-intervallerne. Der var ingen indvirkning på QRS- og QTc-intervallerne, og det er derfor ikke sandsynligt, at disse mindre ændringer er klinisk signifikante ved normale terapeutiske doser.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kerne:

Lactosemonohydrat

Tricalciumphosphat

Stivelse, pregelatineret

Natriumlaurilsulfat,

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Makrogol

Hypromellose

Titandioxid (E171)

**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**

 Blister af PVC/PVDC/aluminium: 25, 100 tabletter

HDPE-beholder med et polypropylenlåg: 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 10 mg: 54765

25 mg: 54766

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 4. november 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 25. november 2024