

9. maj 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma", filmovertrukne tabletter**

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

28834

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg hydroxyzinhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 69,8 mg vandfri laktose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvid til offwhite, aflang, bikonveks, filmovertrukket tablet med delekærv på begge sider.

Tabletten kan deles i lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af urticaria og pruritus.

Symptomatisk behandling af angst hos voksne, hvor andre lægemidler ikke er egnede.

Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" er indiceret til behandling af voksne, unge og børn i alderen fra 5 år og derover.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Doseringen af Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" skal titreres individuelt i henhold til patientens behov.

Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" skal anvendes i den laveste effektive dosis og i så kort tid som muligt.

Urticaria og pruritus

*Voksne og unge (≥ 12 år):*

Startdosis: 25 mg om aftenen som efter behov kan øges til op til 4 gange 25 mg daglig.

*Børn (≥ 5 til 11 år):*

1-2 mg/kg legemsvægt/dag fordelt på 2-3 doser.

Symptomatisk behandling af angst hos voksne

*Voksne:*

50 mg (i opdelte enkeltdoser).

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

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

Særlige populationer

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

*Ældre*

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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosis skal reduceres hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion på grund af nedsat udskillelse af metabolitten cetirizin.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Til patienter med nedsat leverfunktion bør den daglige dosis reduceres med 33 %.

*Pædiatrisk population*

Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" må ikke anvendes til pædiatriske patienter under 5 år. Hos børn, som vejer under 40 kg, er den maksimale dosis 2 mg/kg daglig.

Administration

Tabletterne skal tages med en tilstrækkelig mængde vand. Tabletterne 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
* 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**

Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" skal administreres med forsigtighed til patienter med forhøjet risiko for krampeanfald.

Små børn er mere tilbøjelige til at få bivirkninger relateret til CNS-stimulering (se pkt. 4.8). Krampeanfald er rapporteret hyppigere hos børn end hos voksne.

Pga. den potentielle antikolinerge effekt 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 hydroxycin. Hovedparten af disse patienter havde andre risikofaktorer, elektrolytforstyrrelser eller fik samtidig anden behandling, der kan have været medvirkende hertil (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed i tilfælde af patienter med prædisposition for hjertearytmi, herunder elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi), med eksisterende hjertelidelser eller som er i samtidig behandling med et potentielt arytmogent lægemiddel. Andre behandlingsmuligheder skal overvejes.

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.

I randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg 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 eller andre patientpopulationer kan ikke udelukkes. Hydroxyzinhydrochlorid skal administreres med forsigtighed til patienter med risiko for slagtilfælde.

Ældre

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).

Doseringen af Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" skal reduceres hos patienter med nedsat leverfunktion og hos patienter med moderat til alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Høje doser kan give mundtørhed, og patienten skal oplyses om dette og om vigtigheden af en god mund- og tandhygiejne.

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

Samtidig anvendelse af Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" 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).

Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

**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-antiarytmetika (f.eks. quinidin, disopyramid) og klasse III-antiarytmetika (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 modgastrointestinale gener (f.eks. prucaloprid), visse lægemidler mod cancer (f.eks. toremifen, vandetanib), methadon. Derfor er disse kombinationer kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Kombinationer, der kræver forsigtighed

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

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.

*CNS-depressiva*

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

*Alkohol*

Alkohol potenserer virkningen af hydroxyzinhydrochlorid.

*Betahistin og lægemidler med antikolinesterase*

Hydroxyzinhydrochlorid 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 hydroxyzinhydrochlorid og monoaminoxidasehæmmere skal undgås.

*Adrenalin*

Hydroxyzinhydrochlorid modvirker adrenalins blodtryksøgende virkning.

*Phenytoin*

Hos rotter har hydroxyzinhydrochlorid vist antagonistisk virkning på phenytoins antikonvulsive effekt.

*Cimetidin*

600 mg cimetidin to gange daglig har vist sig at øge serumkoncentrationen af hydroxyzinhydrochlorid med 36 % og reducere peak-koncentrationen af metabolitten cetirizin med 20 %.

*CYP2D6-substrater*

Hydroxyzinhydrochlorid hæmmerCYP2D6 (Ki: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) og kan i høje doser forårsage interaktioner med CYP2D6-substrater:

* betablokkere (metoprolol, propaphenon, timolol)
* SSRI'er (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin)
* antidepressiva (amitriptylin, clomipramin, desipramin, duloxetin, imipramin, paroxetin, venlaxafin)
* antipsykotika (aripiprazol, haloperidol, risperidon, thioridazin)
* codein, dextromethorphan, flecainid, mexiletin, ondansetron, tamoxifen, tramadol

*UDP-glucuronyltransferase og cytochrom P450*

Ved 100 µM har hydroxyzinhydrochlorid ingen hæmmende effekt på isoformerne 1A1 og 1A6 af UDP-glucuronyltransferase i humane levermikrosomer. Det hæmmer cytochrom P450-isoformerne 2C9, 2C19 og 3A4 ved koncentrationerne (IC50: 103 til 140 µM; 46 til 52 µg/ml), betydeligt over peak-plasmakoncentrationer. Ved 100 µM har metabolitten cetirizin ingen hæmmende effekt på humant levercytochrom P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) og isoformerne af UDP-glucuronyltransferase. Det er derfor usandsynligt, at hydroxyzinhydrochlorid hæmmer metabolismen af lægemidler, der er substrater for disse enzymer.

*Thiazid-baserede diuretika*

Samtidig anvendelse af aktive stoffer, der kan forårsager elektrolytforstyrrelser, som f.eks. thiazid-baserede diuretika (hypokalæmi), skal undgås da de øger risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der findes ingen oplysninger om hydroxyzinhydrochlorids påvirkning af fertiliteten.

*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 sidste del 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. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" er derfor kontraindiceret under graviditet.

*Amning*

Cetirizin, hovedmetabolitten af hydroxyzinhydrochlorid, udskilles i human mælk. Selvom 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. "EQL Pharma" er derfor kontraindiceret er derfor kontraindiceret ved amning. Amning skal ophøre, hvis behandling med Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" er nødvendig.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Hydroxyzinhydrochlorid "EQL Pharma" 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.

**4.8 Bivirkninger**

Den mest almindelige bivirkning ved sederende antihistaminer er CNS-depression. Virkningen kan variere fra let døsighed til dyb søvn og kan omfatte udmattelse, svimmelhed og manglende koordination. Paradoksal stimulering kan lejlighedsvist forekomme især ved høje doser og hos børn og ældre. Hvis der opstår sederende effekt, mindskes denne ofte efter et par dages behandling. Andre almindelige bivirkninger omfatter antikolinerg aktivitet, overfølsomhedsreaktioner, hovedpine, psykomotorisk hæmning og antimuskarin effekt.

A Kliniske forsøg

Oral administration af hydroxyzinhydrochlorid:

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bivirkning | Bivirkningsprocent for hydroxin | Bivirkningsprocent 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, der er blevet indberettet mens produktet har været markedsført.

Bivirkningerne er anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA.

Vurderingen af bivirkninger baseres på følgende hyppighedsgrupperinger:

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: Krampe, dyskinesi

Ikke kendt: Dystoni, paræstesi

*Øjne*:

Sjælden: Akkomodationsforstyrrelser, sløret syn

Ikke kendt: Okulogyrisk krise

*Hjerte*:

Sjælden: Hjertestop, ventrikulær fibrillering, ventrikulær takykardi

Ikke kendt: Ventrikulære 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 almindelig: Kvalme

Sjælden: Forstoppelse, opkastning

Ikke kendt: Diarré

*Lever og galdeveje:*

Sjælden: Forhøjede transaminaser, alkalisk fosfatase, bilirubin og glutamyl

*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-Johnson syndrom

*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 antipsykotiske lægemidler kan resultere i forlængelse af QT-intervallet og hjertearytmier. Der har været rapporteret tilfælde af pludselig død, der kan være hjerterealteret (se pkt. 4.4), under behandling med sådanne lægemidler.

Pædiatrisk population og ældre

Børn og ældre er mere tilbøjelige til at få bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

**4.9 Overdosering**

*Toksicitet:*

60–100 mg hydroxyzinhydrochlorid, der blev givet til et 2-årigt barn, resulterede i ingen til mild 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 mild 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 kraftig antikolinerge effekter, CNS-depression eller CNS-paradoksvirkning. Symptomerne omfatter kvalme, opkastning, takykardi, pyreksi, somnolens, forstyrret pupilrefleks, tremor, forvirring eller hallucinationer. Disse virkninger kan efterfølges af nedsat bevidsthed, respirationsdepression, krampeanfald eller hypotension eller hjertearytmi. Koma, kardiovaskulært kollaps og respirationssvigt kan forekomme. QT-intervalforlængelse og tilfælde af arytmier med dødelig udgang har været indberettet i forbindelse med overdosering af neuroleptika.

*Behandling*

Symptomatisk og støttende behandling er indiceret. Ventrikelskylning med endotrakeal intubation kan udføres, hvis der er tale om indtagelse af en klinisk signifikant lægemiddel­mængde. Aktivt kul bør overvejes, selv om der er for utilstrækkelige data til at understøtte dets effekt. 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. Det er tvivlsomt, om hæmodialyse eller peritonealdialyse har nogen værdi.

Der findes ingen specifik antidot. Litteraturdata indikerer, at en terapeutisk dosis af physostigmin kan medføre alvorlige, livstruende antikolinerge effekter, der er vanskelige at behandle og som ikke reagerer på andre stoffer. Physostigmin bør ikke anvendes blot for at holde patienten vågen. I tilfælde af samtidig anvendelse af tricykliske antidepressiva kan anvendelsen af physostigmin forårsage krampeanfald og hjertestop. Physostigmin skal også undgås hos patienter med ledningsforstyrrelser.

Patienter med ændret mental tilstand skal undersøges for samtidig anvendelse af andre lægemidler eller alkohol, og efter behov gives ilt, naloxon, glucose og thiamin.

Noradrenalin eller metaraminol skal administreres, hvis der er behov for behandling med en vasopressor. Der må ikke gives adrenalin.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Det aktive stof, hydroxyzinhydrochlorid, er et diphenylmethan-derivat, som ikke tilhører den samme kemiske gruppe som phenothiaziner, reserpin, meprobamat og benzodiazepiner.

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning, klinisk virkning og sikkerhed

Undersøgelser har vist, at hydroxyzinhydrochlorid har antihistamin og bronkodilatatorisk virkning, og disse virkninger er blevet bekræftet klinisk. Hertil kommer, at der er blevet påvist antiemetisk effekt i både apomorfin- og veriloidtesten. Farmakologiske og kliniske studier peger på, at hydroxyzinhydrochlorid i terapeutiske doser ikke øger den gastriske sekretion eller surhedsgrad og i de fleste tilfælde tilvejebringer milde antisekretoriske fordele. Nældefeber og rødme hos raske, frivillige voksne og børn har vist sig at mildnes, når der først injiceres histamin eller antigener i huden. Hydroxyzinhydrochlorid har også vist sig at være effektivt til reduktion af kløe i forbindelse med forskellige typer af urticaria, eksem og dermatitis.

I tilfælde af leversvigt kan effekten af én dosis antihistamin vare så længe som 96 timer efter administrationen.

EEG-studier udført hos raske frivillige forsøgspersoner har vist, at lægemidlet har en anxiolytisk-sedativ profil. Den anxiolytiske effekt blev bekræftet med flere forskellige klassiske, psykometriske test. I polygrafiske søvnstudier hos patienter, der lider af angst og søvnløshed, blev det fundet, at søvnens samlede varighed øgedes, den samlede varighed af natlig opvågnen faldt, og at den tid, det tog at falde i søvn, blev reduceret både efter 50 mg enkeltdosis og gentagen dosering. Det blev fundet, at muskelspænding reduceredes hos overangste patienter, der tog en daglig dosis på 3 x 50 mg. Der observeredes ingen hukommelsesforstyrrelser. Patienter med angst viste ikke nogen tilbagetrækningssymptomer efter 4 ugers behandling.

*Virkningsstart*

Antihistamineffekten begynder cirka 1 time efter en oral dosis. Den sederende effekt begynder 30–45 minutter efter indtagelse af en tablet. Hydroxyzinhydrochlorid har også en sympatolytisk og spasmolytisk effekt. Dets affinitet for muskarine receptorer er lav. Hydroxyzinhydrochlorid har lav analgesisk effekt.

*Pædiatrisk population*

Hydroxyzinhydrochlorids farmakokinetik og antipruritiske effekt blev undersøgt hos 12 børn (gennemsnitsalder 6,1 ± 4,6 år) med alvorlig atopisk dermatitis, der hver fik en enkelt 0,7 mg/kg oral dosis. Pruritus hæmmedes signifikant fra 1 til 24 timer efter administration af dosis, med en hæmning på over 85 % fra 2 til 12 timer. Den potente antipruritiske effekt varer ved, også når serumkoncentrationen af det aktive stof er lav (ned til 10 % af den maksimale opnåede koncentration). Hos børn synes de biologiske effekter af hydroxyzinhydrochlorid at vare meget længere, end værdierne for stoffets halveringstid kunne antyde.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hydroxyzinhydrochlorid absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen. 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 og 70 ng/ml hos voksne. Hastigheden og eksponeringen for hydroxyzinhydrochlorid er omtrent den samme, uanset om det gives i tabletform eller som sirup. Efter gentagen dosering én gang daglig, 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, hvilket kan føre til højere koncentrationer hos fosteret end hos moderen.

Biotransformation

Hydroxyzinhydrochlorid metabolises 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 oral hydroxyzinhydrochloriddosis).

*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 den 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 1 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 galdecirrhosis 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 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 Prækliniske 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 µM hydroxyzinhydrochlorid varigheden af aktionspotentialet, hvilket kunne tyde på en interaktion med kaliumkanaler, der er 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. Hydroxyzinhydrochlorid havde en hæmmende effekt på kaliumflowet (IKr) i hERG-kanaler (human ether-a-go-go Related Gene) udtrykt i pattedyrsceller, med en IC50 på 0,62 µM, 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 indvirkning på QRS- og QTc-intervaller, og det er derfor ikke sandsynligt, at disse mindre ændringer har klinisk betydning ved normale terapeutiske doser.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Vandfri lactose

Mikrokrystallinsk cellulose

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Tabletovertræk:

*Opadry white OY-58900 indeholdende:*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Filmovertrukne tabletter i blisterpakninger af PVC/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium.

Pakningsstørrelser:

25 og 100 filmovertrukne tabletter i blisterpakninger.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EQL Pharma

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

52601

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. august 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. maj 2019