

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hydroxyzine Orifarm 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hydroxyzine Orifarm 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En filmdrasjert tablett på 10 mg inneholder 10 mg hydroksyzinhydroklorid.

En filmdrasjert tablett på 25 mg inneholder 25 mg hydroksyzinhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

10 mg: Laktosemonohydrat 56 mg

25 mg: Laktosemonohydrat 140 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

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

25 mg: Hvite til off-white, runde (diameter på 7,8–8,2 mm, tykkelse på 3,5–4,1 mm), bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med delestrek på den ene siden. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hydroxyzine Orifarm er indisert for:

- symptomatisk behandling av angst hos voksne fra og med 18 år
- symptomatisk behandling av pruritus hos voksne, ungdom og barn fra og med 6 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hydroxyzine Orifarm skal brukes ved laveste effektive dose og over kortest mulig tid.

Alle indikasjoner

Siden 10 mg tabletten ikke kan deles opp i to like doser bør andre egnede styrker og doseringsformer med hydroksyzin administreres ved doser under 10 mg. Andre doseringsformer med hydroksyzin anbefales til pasienter som ikke kan svelge tabletter.

Voksne

- *Symptomatisk behandling av angst hos voksne fra og med 18 år:*
50 mg/dag fordelt på tre separate doser på 12,5 mg, 12,5 mg og 25 mg, med største dose om kvelden. I mer alvorlige tilfeller kan doser på inntil 100 mg/dag brukes. Maksimal daglig dose er 100 mg per dag.
- *Symptomatisk behandling av pruritus hos voksne fra og med 18 år:*
Startdosen er 25 mg om kvelden (cirka en time før sengetid), deretter ved behov inntil 25 mg 3-4 ganger daglig. Maksimal daglig dose er 100 mg per dag.

Spesielle populasjoner

Dosen bør justeres innenfor det anbefalte doseområdet i forhold til pasientens respons på behandlingen.

Pediatrisk populasjon

- *Symptomatisk behandling av pruritus hos barn og ungdom fra og med 6 år:*

Fra 1 mg/kg/dag og inntil 2 mg/kg/dag fordelt på flere doser (se pkt 5.2). Maksimal daglig dose hos barn med kroppsvekt inntil 40 kg er 2 mg/kg/dag. Maksimal daglig dose hos barn med kroppsvekt over 40 kg er 100 mg/dag.

Hydroxyzine Orifarm filmdrasjerte tabletter anbefales ikke til barn under 6 år da de kanskje ikke er i stand til å svelge tabletter. Andre legemiddelformer enn tabletter kan være mer egnet for barn og pasienter som ikke kan svelge tabletter. Sikkerhet og effekt av hydroksyzin hos barn under 12 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Hos eldre rådes det til å starte med halvparten av den anbefalte dosen på grunn av den forlengede virkningen. Den laveste mulige dosen bør velges i behandlingen av eldre pasienter. Maksimal daglig dose hos eldre er 50 mg per dag (se pkt. 4.4). Resultatene og behovet for behandling må vurderes kontinuerlig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og det bør vurderes om dosen skal reduseres. Se tabellen nedenfor og juster dosen som anvist.

Dosejustering for voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Gruppe	eGFR (ml/minutt)	Prosent av anbefalt dose
Mild nedsatt nyrefunksjon	60 - < 90	100 %
Moderat nedsatt nyrefunksjon	30 - < 60	50 %
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	15 - < 30	25 %
Terminal nyresvikt (ESRD)	< 15	25 % 3 ganger i uken

Dosereduksjonene tar sikte på å unngå overeksponering for den kløestillende metabolitten cetirizin. Den anxiolytiske effekten mediert av hydroksyzin kan påvirkes av dosereduksjon. Individuell evaluering anbefales etter dosereduksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det bør vurderes om dosen skal reduseres.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges med en tilstrekkelig mengde vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Hydroxyzine Orifarm skal ikke brukes hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, cetirizin eller piperazinderivater, aminofyllin, etylendiamin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Porfyri.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Pasienter med kjent ervervet eller medfødt forlenget QT-intervall.
- Pasienter med kjente risikofaktorer for forlenget QT-intervall, inkludert kjent kardiovaskulær sykdom, signifikante forstyrrelser i elektrolyttbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), familiehistorie med

plutselig hjertedød, signifikant bradykardi, samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og/eller indusere torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det skal utvises forsiktighet når Hydroxyzine Orifarm administreres til pasienter med økt risiko for konvulsjoner.

Yngre barn er mer mottakelige for bivirkninger i forbindelse med stimulering av sentralnervesystemet (se pkt. 4.8). Konvulsjoner er rapportert oftere hos barn enn voksne.

På grunn av de potensielle antikolinerge effektene er det nødvendig å utvise forsiktighet i behandlingen av:

- eldre pasienter
- pasienter med glaukom
- urinretensjon
- redusert gastrointestinal motilitet
- myasthenia gravis
- demens

Kardiovaskulære effekter

Hydroksyzin er forbundet med forlengelse av QT-intervallet på elektrokardiogram (EKG). Fra bivirkningsovervåking etter markedsføring er det sett tilfeller av forlenget QT-intervall og torsades de pointes hos pasienter som bruker hydroksyzin. De fleste av disse pasientene hadde andre risikofaktorer, elektrolyttforstyrrelser og fikk annen samtidig behandling som kan ha bidratt til dette (se pkt. 4.8).

Hydroksyzin bør brukes ved laveste effektive dose og over kortest mulig tid.

Behandling med hydroksyzin bør avbrytes dersom det oppstår tegn eller symptomer som kan være forbundet med hjertearytmi, og pasienten bør oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.

Pasienter bør rådes til å rapportere alle hjertesymptomer umiddelbart.

Det har blitt observert en omkring 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære hendelser i randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier av noen atypiske antipsykotika hos demente pasienter. Den underliggende mekanismen for dette er ukjent. En økt risiko med andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner kan ikke utelukkes. Utvis forsiktighet ved administrering av hydroksyzinhydroklorid hos pasienter med en risiko for slag.

Eldre

Bruk av hydroksyzin anbefales ikke hos eldre på grunn av nedsatt eliminering av hydroksyzin i denne populasjonen sammenlignet med voksne, og høyere risiko for bivirkninger (f.eks. antikolinerge effekter) (se pkt. 4.2 og 4.8). Hos eldre pasienter anbefales det å starte med halvparten av den anbefalte dosen på grunn av den lange virketiden (se pkt. 4.2)

Dosen med Hydroxyzine Orifarm skal reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Spesielt bør det utvises forsiktighet ved justering av dosen hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), da det er begrensede kliniske data angående sikkerhet og effekt.

Høye doser kan resultere i tørr munn. Pasienten skal informeres om dette, samt viktigheten av å ha en god munn- og tannhygiene under behandling med hydroksyzinhydroklorid. Forskrivende lege bør diskutere forventet behandlingstid med pasienten, og informere om bivirkningene ved oppstart.

Dosejusteringer kan være nødvendig dersom Hydroxyzine Orifarm brukes samtidig med andre midler som undertrykker sentralnervesystemet eller med legemidler som har antikolinerge egenskaper (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Hydroxyzine Orifarm og alkohol må unngås (se pkt. 4.5).

Behandling skal stoppes minst 5 dager før hudtesting for allergi eller bronkialprovokasjonstesting med metakolin for å unngå å påvirke testresultatene (se pkt. 4.5).

Hydroxyzine Orifarm inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner

Samtidig administrering av hydroksyzin og legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og/eller indusere torsades de pointes, f.eks. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol), enkelte antihistaminer, enkelte antipsykotika (f.eks. haloperidol), enkelte antidepressiver (f.eks. citalopram, escitalopram), enkelte malariamidler (f.eks. meflokin, hydroksyklorokin), enkelte antibiotika (f.eks. erytromycin, levofloksacin, moksifloksacin), enkelte fungicider (f.eks. pentamidin), enkelte legemidler mot gastrointestinale lidelser (f.eks. prukaloprid), enkelte legemidler som brukes ved kreft (f.eks. toremifen, vandetanib) og metadon, øker risikoen for hjertearytmier. Kombinasjonen er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kombinasjoner som ikke anbefales:

Betahistin- og antikolinesteraselegemidler

Hydroksyzin motarbeider effektene av betahistin og antikolinesterase.

Allergitestning

Behandlingen skal stoppes minst 5 dager før allergitestning eller metakolinbronkial utfordring for å unngå å påvirke testresultatene.

MAO-hemmere

Samtidig administrasjon av hydroksyzin med monoaminoksidasehemmere bør unngås.

Kombinasjoner som krever forsiktighet:

Bradykardi og legemidler som induserer hypokalemi

Forsiktighet skal utvises ved bradykardi og legemidler som induserer hypokalemi.

Midler som undertrykker sentralnervesystemet

Pasienter skal informeres om at hydroksyzin kan potencere effektene av midler som undertrykker sentralnervesystemet, eller virkestoffer som har antikolinerge egenskaper. Dose bør tilpasses på individuell basis.

Alkohol

Alkohol potencerer effektene av hydroksyzin.

Adrenalin

Hydroksyzin motvirker adrenalinpressorvirkningen til adrenalin.

Fenytoin

Hos rotter motvirket hydroksyzin antikonvulsjonsvirkningen til fenytoin.

Cimetidin

Cimetidin 600 mg to ganger daglig har vist seg å øke serumkonsentrasjonene av hydroksyzin med 36 % og å redusere toppkonsentrasjoner av metabolitten cetirizin med 20 %.

CYP2D6-substrater

Hydroksyzin er en hemmer av CYP2D6 (Ki: 3,9 µm; 1,7 µg/ml) og kan ved høye doser forårsake legemiddelinteraksjoner med CYP2D6-substrater:

- betablokkere (metoprolol, propafenon, timolol)
- SSRI-er (fluoksetin, fluvoksamin)
- antidepressiva (amitriptylin, klomipramin, desipramin, duloksetin, imipramin, paroksetin, venlafaksin)
- antipsykotika (aripiprazol, haloperidol, risperidon, tioridazin)
- kodein, dekstrometorfan, flekainid, meksiletin, ondansetron, tamoksifen, tramadol

UDP-glukuronyltransferase og cytokrom P450

Det er lite sannsynlig at hydroksyzin vil svekke metabolismen til legemidler som er substrater for cytokrom P450 2C9, 2C19 og 3A4 og UDP-glukuronyltransferaser.

CYP3A4/5-hemmere

Hydroksyzin metaboliseres via alkoholdehydrogenase og CYP 3A4/5, og en økning av hydroksyzinkonsentrasjonene i blodet kan forventes når hydroksyzin administreres samtidig med legemidler som er potente hemmere av disse enzymene. Eksempler på potente hemmere av CYP3A4/5 er telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, voriconazol, itraconazol, posakonazol og enkelte HIV-proteasehemmere, inkludert atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir og tipranavir/ritonavir og eksempler på potente hemmere av alkoholdehydrogenase er disulfiram og metronidazol. Ingen interaksjon med CYP3A4/5-substrat forventes med hydroksyzin.

Tiaziddiuretika

Samtidig bruk av virkestoffer som kan forårsake elektrolyttforstyrrelser, for eksempel tiaziddiuretika (hypokalemi), må unngås da de øker risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av hydroksyzinhydroklorid hos gravide kvinner. Hydroksyzinhydroklorid krysser placentabarrieren, noe som kan føre til høyere føtale enn maternale konsentrasjoner. De følgende hendelsene ble observert umiddelbart etter, eller bare noen få timer etter, fødsel av nyfødte hvis mødre mottok hydroksyzinhydroklorid under graviditet og/eller fødsel; hypotoni, bevegelsessykdommer inkludert ekstrapyramidale sykdommer, kloniske bevegelser, undertrykkelse av sentralnervesystemet, neonatal hypoksi eller urinretensjon. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Hydroxyzine Orifarm er derfor kontraindisert under graviditet.

Amming

Cetirizin, hovedmetabolitten til hydroksyzinhydroklorid, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Selv om det ikke har blitt utført noen formelle studier av utskillelse av hydroksyzinhydroklorid i morsmelk hos mennesker, har det blitt observert alvorlige effekter hos ammende nyfødte/spedbarn hvis mødre ble behandlet med hydroksyzinhydroklorid. Hydroxyzine Orifarm er derfor kontraindisert under amming. Amming må stoppes dersom behandling med Hydroxyzine Orifarm er nødvendig.

Fertilitet

Det er ingen informasjon vedrørende påvirkningen av hydroksyzinhydroklorid på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hydroxyzine Orifarm har moderat til stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal advares om at deres evne til å utføre aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller fysisk koordinasjon, for eksempel å bruke maskiner eller å kjøre et kjøretøy, kan svekkes.

4.8 Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen av de beroligende antihistaminene er undertrykkelse av sentralnervesystemet. Effekter kan variere fra lett døsighet til dyp søvn og kan inkludere slapphet, svimmelhet og manglende koordinasjonsevne. Paradoxal stimulering kan av og til forekomme, spesielt ved høye doser og hos barn og eldre. Hvis beroligende effekter forekommer, kan de avta etter noen få dager med behandling. Andre vanlige bivirkninger omfatter antikolinerg aktivitet, overfølsomhetsreaksjoner, hodepine, psykomotorisk svekkelse og antimuskariske effekter.

A Kliniske studier

Oral administrasjon av hydroksyzinhydroklorid:

Tabellen viser bivirkninger rapportert fra placebokontrollerte studier med en frekvens på minst 1 % for hydroksyzinhydroklorid. Studiene omfatter 735 pasienter som mottok hydroksyzinhydroklorid i doser opptil 50 mg daglig, og 630 pasienter som mottok placebo.

Bivirkning	% bivirkninger av hydroksyzin	% bivirkninger av placebo
Søvnighet	13,74	2,70
Hodepine	1,63	1,90
Tretthet	1,36	0,63
Tørr munn	1,22	0,63

B Erfaring etter markedsføring

Tabellen viser de bivirkningene som ble rapportert mens hydroksyzin ble markedsført.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser. I hver frekvensklasse er bivirkningene rapportert i henhold til synkende alvorlighetsgrad. Vurdering av bivirkninger er basert på følgende frekvensgrupperinger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner
	Svært sjeldne	Anafylaksi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Agitasjon, forvirring
	Sjeldne	Desorientering, hallusinasjoner
	Ikke kjent	Aggresjon, depresjon, tics
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Sedasjon
	Mindre vanlige	Svimmelhet, insomni, skjelving
	Sjeldne	Anfall, dyskinesi

	Ikke kjent	Dystoni, paraestesi, synkope
Øyesykdommer:	Sjeldne	Akkommodasjonsforstyrrelser, tåkesyn
	Ikke kjent	Okulogyr krise
Hjertesykdommer	Sjeldne	Hjertestans, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi
	Ikke kjent	Forlenget QT-intervall (se pkt. 4.4), ventrikkelarytmier (f.eks. torsades de pointes),
Karsykdommer	Sjeldne	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
	Sjeldne	Forstoppelse, oppkast
	Ikke kjent	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Økning i transaminaser, alkalisk fosfatase, bilirubin og glutamyl
	Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Pruritus, erytem, papuløst utslett, urtikaria, dermatitt
	Svært sjeldne	Angioødem, økt svetting, fast legemiddelutslett, akutt generalisert pustulose (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom
	Ikke kjent	Bulløse tilstander (f.eks. toksisk epidermal nekrolyse, pemfigoid)
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Urinretensjon
	Ikke kjent	Dysuri, enurese
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Malaise, feber
	Ikke kjent	Asteni, ødem
Undersøkelser	Ikke kjent	Vektøkning

Behandling med antipsykotiske legemidler kan resultere i forlengelse av QT-intervall og hjerterytmier. Tilfeller av plutselig død, som kan være hjerterelatert (se pkt. 4.4), har blitt rapportert under behandling med slike legemidler.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

60–100 mg hydroksyzinhydroklorid gitt til et 2 år gammelt barn resulterte i ingen til mild intoksikasjon, og 300 mg hydroksyzin gitt til et 2 år gammelt barn resulterte i en kraftig intoksikasjon. 1–1,5 g hydroksyzin

gitt til voksne, forårsaket mild intoksikasjon. 1,5–2,5 g hydroksyzinhydroklorid gitt til voksne, resulterte i en moderat intoksikasjon.

Symptomer

Symptomer observert etter en stor hydroksyzinhydrokloridoverdose har hovedsakelig blitt assosiert med sterke antikolinerge effekter, undertrykkelse av sentralnervesystemet eller paradoksalt stimulering av sentralnervesystemet. Symptomene omfatter kvalme, oppkast, takykardi, pyreksi, somnolens, endrede pupillreaksjon, tremorer, forvirring eller hallusinasjoner. Disse effektene kan etterfølges av redusert bevissthet, respiratorisk depresjon, konvulsjoner, hypotensjon eller hjerterytmie inkludert bradykardi. Koma, kardiovaskulær kollaps og respirasjonssvikt kan forekomme. Forlengelse av QT-intervall og tilfeller av fatale arytmier har blitt rapportert ved overdosering av nevroleptika.

Behandling

Symptomatisk og støttende behandling er indisert. Gastrisk lavage med endotrakeal intubasjon kan utføres dersom en klinisk signifikant mengde av legemidlet har blitt svelget. Aktivert kull kan vurderes, men det er lite data som støtter effekten. Luftveier, respiratorisk og sirkulatorisk status må overvåkes nøye med kontinuerlig EKG-opptak, og tilstrekkelig oksygenforsyning må være tilgjengelig. Hjerterytmie og blodtrykk må overvåkes til pasienten har vært uten symptomer i 24 timer. Det er tvilsomt at hemodialyse eller peritoneal dialyse har noen verdi.

Det er ingen spesifikk motgift. I henhold til litteraturen kan en terapeutisk dose av fysostigmin føre til alvorlige, livstruende antikolinerge effekter som er vanskelige å behandle og ikke responderer på andre sammensetninger. Fysostigmin skal ikke brukes for å holde en pasient våken. Hvis det har blitt tatt sykliske antidepressiva, kan administrasjon av fysostigmin føre til konvulsjoner og hjertestans. Fysostigmin bør også unngås hos pasienter med konduksjonsforstyrrelser.

Pasienter med endringer i mental status bør undersøkes for å bestemme samtidig bruk av andre legemidler eller alkohol, og gis oksygen, nalokson, glukose og tiamin ved behov.

Noradrenalin eller metaraminol bør administreres ved behov for en blodtrykksstimulant. Ikke gi adrenalin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, anxiolytika, difenylmetanderivater, ATC-kode: N05BB01

Virkestoffet, hydroksyzinhydroklorid, er et difenylmetanderivat som ikke tilhører samme kjemiske gruppe som fenotiaziner, reserpin, meprobamat og benzodiazepiner.

Hydroksyzinhydroklorid er en hurtigvirkende H₁-reseptorantagonist med potente kløestillende og antiallergiske egenskaper. Effekten oppnås etter ca. 1 time og varer minst 24 timer.

Hydroksyzinhydroklorid har også en beroligende effekt, på grunn av sin effekt på retikulær dannelse. Effekten er merkbar etter ca. 15 minutter og varer ca. 12 timer. Hydroksyzinhydroklorid har også antikolinerg, spasmolytisk og adrenolytisk effekt.

Virkningsmekanisme

Hydroksyzinhydroklorid er ikke en kortikalt beroligende middel, men effekten kan være på grunn av sentralnervesystemundertrykkelse av aktiviteten til visse hovedsubkortikale områder.

Farmakodynamiske effekter, klinisk effekt og sikkerhet

Hydroksyzinhydroklorid har gjennom eksperiment blitt funnet å ha antihistamineffekter og bronkodilatoriske effekter, og effektene er klinisk bekreftet. I tillegg har en antiemetisk effekt blitt demonstrert i både apomorfintesten og veriloidtesten. Farmakologiske og kliniske studier indikerer at hydroksyzinhydroklorid i terapeutisk dose ikke øker gastrisk utskillelse eller surhetsgrad, og i de fleste

tilfeller gir den mildt antisekretoriske fordeler. Hudutslett og rødming hos friske frivillige voksne og barn har vist seg å avta når huden først er injisert med histamin eller antigener. Hydroksyzinhydroklorid har også vist seg effektiv i reduksjon av kløe ved forskjellige typer urtikaria, eksem og dermatitt.

Ved leversvikt kan én dose med antihistamin vare så lenge som 96 timer etter dosering.

EEG-studier utført på friske frivillige, har vist at legemidlet har en anxiolytisk-sedative profil. En anxiolytisk effekt ble bekreftet ved hjelp av en rekke klassiske psykometriske tester. I polygrafiske søvnstudier av pasienter som led av angst og insomni, ble det funnet at den totale varigheten av søvn økte, totale varigheten av oppvåkninger om natten sank og tiden det tok å sovne ble redusert etter både enkeltdosen på 50 mg og gjentatt dosering. Det ble funnet at muskelspenning ble redusert hos overengstelige pasienter ved bruk av en daglig dose på 3 x 50 mg. Det ble ikke observert hukommelsesforstyrrelser. Pasienter med angst viste ingen symptomer på abstinenser etter 4 ukers behandling.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken og de antipruritiske effektene av hydroksyzinhydroklorid ble studert i 12 barn (gjennomsnittlig alder $6,1 \pm 4,6$ år) med kraftig atopisk dermatitt som hver ble gitt en oral enkeltdose på 0,7 mg/kg. Pruritus ble betraktelig undertrykt fra 1 til 24 timer etter administrasjonen av dosen med over 85 % undertrykkelse fra 2 til 12 timer. Den potente antipruritiske effekten vedvarer selv når serumkonsentrasjonene av virkestoffet er lave (bare 10 % av maksimumsnivåene som er oppnådd). Hos barn ser det ut til at de biologiske effektene av hydroksyzinhydroklorid vedvarer mye lenger enn det som ble forventet utfra halveringstiden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hydroksyzinhydroklorid absorberes raskt fra mage-tarm-kanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) har vist seg å forekomme etter omkring 2 timer (t_{max}) etter oral administrasjon. Etter enkeltdoser på 25 mg og 50 mg hos voksne er C_{max} normalt 30 respektive 70 ng/ml. Hastighet og omfang av eksponeringen for hydroksyzinhydroklorid er omkring det samme om det gis som tablett eller sirup. Etter gjentatt dosering én gang daglig øker konsentrasjonen med omkring 30 %. Hydroksyzinhydroklorids orale biotilgjengelighet sammenlignet med intramuskulær (IM) administrasjon er omkring 80 %.

Distribusjon

Hydroksyzinhydroklorid distribueres bredt i kroppen og er generelt mer konsentrert i vev enn i plasma. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 7–16 l/kg hos voksne. Hydroksyzinhydroklorid tas opp i huden etter oral administrasjon. Hydroksyzinkonsentrasjonene i huden er høyere enn serumkonsentrasjoner etter administrasjon av både enkeltdose og flere doser.

Hydroksyzinhydroklorid krysser placentabarrieren, noe som kan føre til høyere føtale enn maternale konsentrasjoner.

Biotransformasjon

Hydroksyzinhydroklorid metaboliseres i stor utstrekning. Dannelsen av hovedmetabolitten cetirizin, et karboksylsyre (omkring 45 % av oral dose), formidles av alkoholdehydrogenase. Denne metabolitten har signifikante perifere H₁-antagonistegenskaper. Andre identifiserte metabolitter omfatter N-dealkylerte og O-dealkylerte metabolitter med en plasmahalveringstid på 59 timer. Disse metabolske banene formidles hovedsakelig av CYP3A4/5.

Eliminasjon

Hydroksyzins halveringstid hos voksne er omkring 14 timer (7–20 t). Halveringstiden til hovedmetabolitten, cetirizin, hos voksne, er omkring 10 timer. Plasmaclearance (CL/F) beregnet etter en oral dose fra studier, er

13 ml/min/kg. Bare 0,8 % av dosen utskilles uendret i urin etter en oral dose. Cetirizin utskilles hovedsakelig uendret i urin (25 % av oral dose med hydroksyzinhydroklorid).

Spesielle populasjoner

Eldre

Hydroksyzins farmakokinetikk hos eldre ble undersøkt hos 9 eldre forsøkspersoner ($69,5 \pm 3,7$ år) etter en enkeltdose på 0,7 mg/kg. Hydroksyzins halveringstid økte til 29 timer, og det tilsynelatende distribusjonsvolumet steg til 22,5 l/kg. Reduksjon av daglig dose anbefales hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Hydroksyzins farmakokinetikk ble evaluert hos 12 barn ($6,1 \pm 4,6$ år; $22,0 \pm 12,0$ kg) etter en oral dose på 0,7 mg/kg. Oral plasmaclearance per kg var omkring 2,5 ganger høyere enn hos voksne. Halveringstiden var kortere enn hos voksne. Den var omkring 4 timer hos 1 år gamle spedbarn og 11 timer hos 14 år gamle ungdommer og økte med alderen. Dosering bør tilpasses barnet (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon sekundært til primær biliær cirrhose, var plasmaclearance (CL/F) omkring 66 % i forhold til normale forsøkspersoner. Halveringstiden økte til 37 timer, og serumkonsentrasjonene av karboksylsyremetabolitten cetirizin var høyere enn hos unge forsøkspersoner med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hydroksyzins farmakokinetikk ble studert hos 8 forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 24 ± 7 ml/min). Eksponeringen (AUC) for hydroksyzinhydroklorid endret seg ikke signifikant, men den økte omkring 5 ganger for karboksylsyremetabolitten cetirizin. Denne metabolitten ble ikke effektivt fjernet ved dialyse. For å unngå signifikant akkumulasjon av cetirizin etter gjentatt dose av hydroksyzinhydroklorid bør den daglige dosen av hydroksyzinhydroklorid reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrasjon av 50 mg/kg hydroksyzinhydroklorid hos rotter og kaniner viste deformasjoner og aborter av foster.

Økt varighet av virkningspotensial i isolerte Purkinje-fibre fra hunder ved 3 µm hydroksyzinhydroklorid kan foreslå en interaksjon med kaliumkanaler involvert i repolariseringsfasen. En høyere konsentrasjon på 30 µm viste en signifikant reduksjon i varigheten av virkningspotensialet, noe som antyder en mulig interaksjon med kalsium- og/eller natriumstrømmer. Hydroksyzinhydroklorid hadde en hemmende effekt på kalium (I_{Kr})-strømning i menneskelige hERG-kanaler (ether-a-go-go-relaterte gener) uttrykt i pattedyrceller med en IC_{50} på 0,62 µM, som er mellom 10–60 ganger høyere enn terapeutiske konsentrasjoner. Videre er konsentrasjonene av hydroksyzinhydroklorid som er nødvendig for å påvirke hjerteelektrofysiologi, 10–100 ganger høyere enn de som er nødvendige for å blokkere H_1 - og $5HT_2$ -reseptorer. Hunder overvåket med telemetri, ikke kontrollerte og bevisste, viste hydroksyzinhydroklorid og dets enantiomere tilsvarende kardiovaskulære profiler selv om det var små forskjeller. En innledende telemetristudie med hunder viste at hydroksyzinhydroklorid (21 mg/kg oralt) svakt økte hjerterytmen og forkortet PR- og QT-intervallene. Ingen effekt på QRS- og QTc-intervall ble sett, og det er derfor ikke sannsynlig at disse små endringene er klinisk signifikante ved normale terapeutiske doser.

Liknende effekter på hjerterytme og PR-intervall ble observert i en annen telemetristudie med hunder der det ble bekreftet at en enkeltdose med hydroksyzinhydroklorid på opptil 36 mg/kg, ikke hadde noen effekt på QTc-intervallet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne:

Laktosemonohydrat, tribasisk kalsiumfosfat, pregelatinisert stivelse, natriumlaurylsulfat, kolloidal vannfri silika, magnesiumsterat.

Filmdrasjering:

Makrogol, hypromellose, titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av PVC/PVDC/aluminium: 25, 100 tabletter

HDPE-beholder med polypropylenlokk: 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 14-10301

25 mg: 14-10302

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

04.11.2015 / 30.09.2020

10. OPPDATERINGSDATO

04.06.2024