

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hydroxyzine Bluefish 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Hydroxyzine Bluefish 25 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg filmdrasjert tablett inneholder 10 mg hydroksyzinhydroklorid (hydroxyzin. hydrochlorid.).
25 mg filmdrasjert tablett inneholder 25 mg hydroksyzinhydroklorid (hydroxyzin. hydrochlorid.).

Hjelpestoff med kjent effekt:

10 mg: 22 mg laktose (som laktosemonohydrat).

25 mg: 55 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

10 mg: Hvite til offwhite, 5,0 mm runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter.

25 mg: Hvite til offwhite, 10,0 mm x 4,0 mm kapselformede, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med delestrek på begge sider. Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av angst hos voksne.

Symptomatisk behandling av kløe hos voksne og barn ≥ 6 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hydroxyzine Bluefish skal brukes ved laveste effektive dose og i kortest mulig tid.

Voksne

Symptomatisk behandling av angst:

50 mg daglig, fordelt på 3 doser, med 12,5 mg, 12,5 mg og 25 mg, hvor største dose kan tas om kvelden. I mer alvorlige tilfeller kan doser opptil 100 mg/døgn brukes. Maksimal døgndose er 100 mg.

Legemiddelbehandling av angst skal alltid brukes som tilleggsbehandling. Så langt det er mulig skal behandling innledes, overvåkes og seponeres av samme lege.

Symptomatisk behandling av kløe:

Startdosen er 25 mg om kvelden (ca. 1 time før sengetid), deretter opptil 25 mg totalt 3–4 ganger daglig ved behov. Maksimal døgndose er 100 mg.

Barn ≥ 6 –17 år

Symptomatisk behandling av kløe:

1 mg/kg/døgn opptil 2 mg/kg/døgn fordelt på flere doser (se pkt. 5.2).

Hos barn som veier < 40 kg er maksimal døgndose 2 mg/kg.

Hos barn som veier ≥ 40 kg er maksimal døgndose 100 mg.

Dosejustering

Dose skal justeres innenfor det angitte doseområdet i samsvar med pasients behandlingsrespons.

Spesielle populasjoner

Eldre:

Hos eldre anbefales det å starte med halvparten av den anbefalte dosen på grunn av den lange virketiden. Laveste mulige dose skal velges ved behandling av eldre pasienter. Maksimal døgndose hos eldre er 50 mg (se pkt. 4.4). Behandlingsrespons og -behov bør vurderes kontinuerlig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Forsiktighet er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosen bør reduseres hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, på grunn av redusert utskillelse av metabolitten cetirizin. Se tabellen nedenfor og juster dosen som anvist. Den anxiolytiske effekten mediert av hydroksyzin kan påvirkes av dosereduksjon, og dette bør evalueres individuelt.

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Forsiktighet er påkrevd hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og en reduksjon av dosen bør overveies.

Pediatrisk populasjon:

Hydroxyzine Bluefish filmdrasjerte tabletter er ikke anbefalt til pediatriske pasienter under 6 år, da de kan ha problemer med å svelge tabletter.

Sikkerhet og effekt av hydroksyzin hos barn under 12 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor cetirizin, andre piperazinderivater, aminofyllin, etylendiamin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med porfyri.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Pasienter med kjent ervervet eller medfødt QT-forlengelse.
- Pasienter med kjente risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert kjent kardiovaskulær sykdom, signifikante forstyrrelser i elektrolyttbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), familieanamnese med plutselig hjertedød, signifikant bradykardi, samtidig bruk av legemidler som forlenger QT-tiden og/eller induserer torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulære effekter

Hydroksyzin har vært forbundet med QT-forlengelse på elektrokardiogram (EKG). Ved bivirkningsovervåking etter markedsføring har det vært tilfeller av QT-forlengelse og torsades de pointes hos pasienter som bruker hydroksyzin. De fleste av disse pasientene hadde andre risikofaktorer, elektrolyttforstyrrelser og samtidig behandling som kan ha bidratt til dette (se pkt. 4.8). Hydroksyzin bør brukes ved laveste effektive dose og i kortest mulig tid.

Behandling med hydroksyzin bør seponeres dersom det oppstår tegn eller symptomer som kan være forbundet med hjerterytmie, og pasienten bør oppsøke legehjelp umiddelbart.

Pasienter bør rådes til å rapportere alle hjertesymptomer umiddelbart.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Doseringen bør reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som får hydroksyzin regelmessig, bør leverfunksjonen sjekkes.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hydroksyzin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør reduseres (se pkt. 4.2).

Eldre pasienter

Hydroksyzin er ikke anbefalt til eldre pasienter på grunn av redusert eliminering av hydroksyzin i denne populasjonen sammenlignet med voksne og større 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).

Andre advarsler og forsiktighetsregler

På grunn av faren for antikolinerge effekter bør hydroksyzin brukes med forsiktighet hos pasienter med glaukom, urinveisobstruksjon, nedsatt gastrointestinal motilitet, myasthenia gravis eller demens.

Hydroksyzin bør administreres med forsiktighet til pasienter med økt risiko for kramper.

Yngre barn har lettere for å få bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (se pkt. 4.8). Kramper er hyppigere rapportert hos barn enn hos voksne.

Dosejusteringer kan være nødvendige hvis hydroksyzin brukes samtidig med andre legemidler som virker dempende på sentralnervesystemet eller legemidler med antikolinerge egenskaper (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av alkohol og hydroksyzin bør unngås (se pkt. 4.5).

For å unngå påvirkning av testresultatene bør behandlingen avbrytes minst 5 dager før allergitesting eller bronkial provokasjonstest med metakolin (se pkt. 4.5).

Munntørhet kan forekomme ved høye doser, og pasienter bør derfor informeres om denne risikoen og behovet for god munn- og tannhygiene.

Forskrivende lege bør diskutere forventet behandlingstid med pasienten, og informere om bivirkningene ved oppstart.

Cerebrovaskulære effekter

Hos pasienter med demens er det observert ca. 3 ganger så høy risiko for cerebrovaskulære hendelser i randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med visse atypiske antipsykotika. Mekanismen bak denne økte risikoen er ikke kjent. Økt risiko med andre antipsykotika og i andre pasientpopulasjoner kan ikke utelukkes. Hydroksyzin bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

Hjelpestoffer

Hydroxyzine Bluefish filmdrasjerte tabletter inneholder laktose (se pkt. 6.1).

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Hydroxyzine Bluefish filmdrasjerte tabletter inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner:

Samtidig administrering av hydroksyzin og legemidler som forlenger QT-tiden og/eller induserer 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), enkelte antibiotika (f.eks. erytromycin, levofloksacin, moksifloksacin), enkelte antimykotika (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. Kombinasjon er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ikke anbefalte kombinasjoner:

Betahistin og antikolinesteraser

Hydroksyzin motvirker effekten av betahistin og antikolinesteraser.

Allergitestning

For å unngå påvirkning av testresultatene bør behandlingen avbrytes minst 5 dager før allergitestning eller bronkial provokasjonstest med metakolin.

MAO-hemmere

Samtidig administrering av hydroksyzin og monoaminoksidasehemmere bør unngås.

Kombinasjoner som krever forsiktighetsregler:

Legemidler som induserer bradykardi og hypokalemi

Forsiktighet er påkrevd med legemidler som induserer bradykardi og hypokalemi.

Legemidler som virker dempende på sentralnervesystemet

Pasienter bør informeres om at hydroksyzin kan forsterke effekten av legemidler som virker dempende på sentralnervesystemet eller virkestoffer med antikolinerge egenskaper. Dosen bør tilpasses individuelt.

Alkohol

Alkohol forsterker effekten av hydroksyzin.

Adrenalin

Hydroksyzin motvirker den blodtrykksøkende effekten av adrenalin (se pkt. 4.9).

Fenytoin

Hydroksyzin motvirket den antikonvulsive effekten av fenytoin hos rotter.

Cimetidin

Cimetidin 600 mg to ganger daglig er vist å øke serumkonsentrasjonen av hydroksyzin med 36 % og redusere maksimal konsentrasjon av metabolitten cetirizin med 20 %.

CYP2D6-substrater

Hydroksyzin er en CYP2D6-hemmer (Ki: 3,9 µM: 1,7 mikrog/ml), og kan ved høye doser medføre legemiddelinteraksjoner med CYP2D6-substrater:

- betablokkere (metoprolol, propafenon, timolol)
- SSRI (fluoksetin, fluvoksamin)
- antidepressiver (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 hemmer metabolismen av legemidler som er substrater for cytokrom P450 2C9, 2C19 og 3A4 og UDP-glukuronyltransferaser.

CYP3A4/5-hemmere

Hydroksyzin metaboliseres av alkoholdehydrogenase og CYP3A4/5, og en økning i blodkonsentrasjonen av hydroksyzin kan forventes når hydroksyzin administreres sammen med virkestoffer som er potente hemmere av disse enzymene. Eksempler på potente CYP3A4/5-hemmere er telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol og enkelte HIV-proteasehemmere, inkludert atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, lopinavir/ritonavir, sakinavir/ritonavir og tipranavir/ritonavir, og eksempler på potente hemmere av alkoholdehydrogenase er disulfiram og metronidazol. Det forventes ingen interaksjon mellom CYP3A4/5-substrater og hydroksyzin.

Tiaziddiuretika

Samtidig bruk av virkestoffer som kan medføre elektrolyttforstyrrelser, som tiaziddiuretika (hypokalemi), bør unngås da de øker risikoen for malign arytmi (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde pålitelige data på bruk av hydroksyzin hos gravide kvinner. Hydroksyzin passerer placentabarrieren, og dette fører til høyere konsentrasjoner hos fosteret enn hos moren. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Hydroxyzine Bluefish er derfor kontraindisert ved graviditet.

Hos nyfødte av mødre som har fått hydroksyzin under siste del av graviditeten og/eller fødselen, er følgende symptomer observert umiddelbart eller bare få timer etter fødselen: hypotoni, bevegelsesforstyrrelser, inkludert ekstrapyramidale forstyrrelser, kloniske bevegelser, CNS-hemming, neonatale hypoksitilstander eller urinretensjon.

Amming

Cetirizin, hovedmetabolitten til hydroksyzin, skilles ut i morsmelk hos mennesker. Selv om det ikke er utført formelle studier vedrørende utskillelse av hydroksyzin i morsmelk hos mennesker, er det sett alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes av kvinner behandlet med hydroksyzin. Hydroksyzin er derfor kontraindisert ved amming. Amming skal opphøre dersom behandling med hydroksyzin er nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hydroxyzine Bluefish kan redusere reaksjons- og konsentrasjonsevnen. Pasienter bør gjøres oppmerksom på dette og advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner. Samtidig bruk av hydroksyzin og alkohol eller andre sedativa bør unngås, da dette forsterker disse effektene

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er hovedsakelig relatert til CNS-hemming eller paradoksale CNS-stimuleringseffekter, med antikolinerg aktivitet eller med overfølsomhetsreaksjoner.

A. Kliniske studier

Peroral administrasjon av hydroksyzin:

Følgende tabell lister opp bivirkningene rapportert i placebokontrollerte kliniske studier med en forekomst på minst 1 % for hydroksyzin. Studiene inkluderte 735 pasienter som fikk hydroksyzin opptil 50 mg daglig og 630 pasienter som fikk placebo.

Bivirkning (PT)	bivirkninger med hydroksyzin, %	bivirkninger med placebo, %
Søvnighet	13,74	2,70
Hodepine	1,63	1,90
Tretthet	1,36	0,63
Munntørhet	1,22	0,63

B. Erfaring etter markedsføring

Tabellen nedenfor lister opp, etter organklasser og frekvens, bivirkninger rapportert ved bruk av legemidlet etter markedsføring.

Frekvensen er anslått ved hjelp av følgende definisjoner:

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 ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Ikke kjent: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: overfølsomhet

Svært sjeldne: anafylaktisk sjokk

Psykiatriske lidelser:

Mindre vanlige: uro, forvirring

Sjeldne: desorientering, hallusinasjoner

Ikke kjent: aggresjon, depresjon, tics

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: sedasjon

Mindre vanlige: svimmelhet, søvnløshet, tremor

Sjeldne: kramper, dyskinesi

Ikke kjent: dystoni, parestesi, synkope

Øyesykdommer:

Sjeldne: akkommodasjonsforstyrrelser, tåkesyn

Ikke kjent: okulogyr krise

Hjertesykdommer:

Sjeldne: hjertestans, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi

Ikke kjent: ventrikkelarytmi (f.eks. torsades de pointes), QT-forlengelse (se pkt. 4.4).

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: unormale leverfunksjonsprøver

Ikke kjent: hepatitt

Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: kløe, erytem, makulopapulært utslett, urticaria, dermatitt

Svært sjeldne: angioødem, økt svetting, fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom

Ikke kjent: Bulløs tilstand, 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: sykdomsfølelse, pyreksi

Ikke kjent: asteni, ødem

Undersøkelser:

Ikke kjent: vektøkning

Behandling med antipsykotika kan medføre QT-forlengelse og hjerterytmie. Tilfeller av plutselig død som kan ha hjerterelaterte årsaker (se pkt. 4.4) er rapportert ved behandling med disse legemidlene.

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 hydroksyzin gitt til et barn på 2 år medførte ingen eller mild forgiftning, 300 mg hydroksyzin gitt til et barn på 2 år medførte alvorlig forgiftning. 1-1,5 g hydroksyzin gitt til voksne medførte mild forgiftning. 1,5-2,5 g hydroksyzin gitt til voksne medførte moderat forgiftning.

Symptomer

Symptomer observert etter en betydelig overdose var hovedsakelig forbundet med kraftige antikolinerge effekter, CNS-hemming eller paradoksalt CNS-stimulering. Symptomene omfatter kvalme, oppkast, takykardi, pyreksi, søvnighet, redusert pupillerefleks, tremor, forvirring og hallusinasjoner. Dette kan etterfølges av et nedsatt bevissthetsnivå, respirasjonshemming, kramper

eller hypotensjon. Dypere koma og hjerte- og lungesvikt kan oppstå etter dette. QT-forlengelse og alvorlig arytmi med fatale utfall er beskrevet i forbindelse med overdosering med antipsykotika.

Behandling

Symptomatisk og støttende behandling er indisert. Ventrikkelskylling med endotrakeal intubasjon kan utføres dersom en klinisk signifikant mengde legemiddel er inntatt. Medisinsk kull bør vurderes, men det er få data som støtter effekten av dette. Spesifikt antidot finnes ikke. Status for luftveier, respirasjon og sirkulasjon må overvåkes nøye ved hjelp av kontinuerlige EKG-målinger, og tilstrekkelig oksygentilførsel skal være tilgjengelig. Puls og blodtrykk skal overvåkes til pasienten har vært symptomfri i 24 timer.

Pasienter med endret mental status bør undersøkes for å avdekke samtidig inntak av andre legemidler eller alkohol, og ved behov gis oksygen, nalokson, glukose og tiamin.

Noradrenalin eller metaraminol bør gis ved behov for blodtrykksstimulerende middel.

Adrenalin skal ikke brukes ved behandling av forgiftning siden dette kan redusere blodtrykket ytterligere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, anxiolytika, difenylmetanderivater, ATC-kode: N05B B01

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

Virkningsmekanisme

Hydroksyzinhydroklorid er ikke en kortikal hemmer, men effekten kan skyldes hemming av CNS-aktiviteten i visse subkortikale nøkkelområder.

Farmakodynamiske effekter, klinisk effekt og sikkerhet

Det er vist eksperimentelt at hydroksyzinhydroklorid har antihistamin- og bronkodilaterende effekter, og effektene er bekreftet klinisk. I tillegg er det vist antiemetisk effekt ved både apomorfintesten og veriloidtesten. Farmakologiske og kliniske studier indikerer at hydroksyzinhydroklorid i terapeutisk dose ikke øker magesekkens sekresjon eller surhetsgrad, og i de fleste tilfeller gir svake antisekretoriske fordeler. Det er vist at elveblest og rødhet hos friske voksne og barn reduseres når huden først injiseres med histamin eller antigener. Hydroksyzinhydroklorid er også vist å effektivt redusere kløe ved ulike typer av urticaria, eksem og dermatitt.

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

EEG-studier utført med friske forsøkspersoner har vist at legemidlet har en anxiolytisk-sedativ profil. Anxiolytisk effekt ble bekreftet ved en rekke klassiske psykometriske tester. I polygrafiske søvnstudier hos pasienter med angst og søvnløshet ble det funnet økt total søvnvarighet, redusert total tid med oppvåkning om natten og redusert innsovningstid etter både 50 mg enkeltdose og gjentatt dosering. Det ble funnet redusert muskelspenning hos overengstelige pasienter som brukte en døgndose på 3 x 50 mg.

Hukommelsesforstyrrelser ble ikke observert. Pasienter med angst viste ingen abstinenssymptomer ved seponering etter 4 ukers behandling.

Innsettende virkning

Antihistamineffekt startet ca. 1 time etter en peroral dose. Sedativ effekt startet 30–45 minutter etter tablettinntak. Hydroksyzinhydroklorid hadde også sympatolytisk og spasmolytisk effekt. Affiniteten til muskarinreseptorer er lav. Hydroksyzinhydroklorid hadde lav analgetisk effekt.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken og den kløestillende effekten til hydroksyzinhydroklorid ble undersøkt hos 12 barn (gjennomsnittsalder $6,1 \pm 4,6$ år) med alvorlig atopisk dermatitt, som alle fikk en peroral enkeltdose på 0,7 mg/kg. Kløe ble signifikant dempet fra 1 til 24 timer etter administrasjon av dosen, med mer enn 85 % hemming fra 2 til 12 timer. Den potente kløestillende effekten vedvarte selv når serumkonsentrasjonen av virkestoff var lav (kun 10 % av oppnådd maksimalnivå). Hos barn synes de biologiske effektene av hydroksyzinhydroklorid å vare mye lengre enn forventet ut fra halveringstiden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hydroksyzin absorberes raskt fra gastrointestinaltraktus. Det er vist at maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) nås ca. 2 timer ($t_{\max}$) etter peroral administrasjon. Etter enkeltdoser på 25 mg og 50 mg hos voksne er $C_{\max}$ vanligvis hhv. 30 og 70 ng/ml. Hastighet og grad av eksponering av hydroksyzin er omtrent lik når det gis som tabletter og som mikstur. Etter gjentatt dosering én gang daglig øker konsentrasjonen ca. 30 %. Peroral biotilgjengelighet av hydroksyzin sammenlignet med intramuskulær (i.m.) administrasjon er ca. 80 %.

Distribusjon

Hydroksyzin har omfattende distribusjon og oppkonsentreres vanligvis mer i vev enn i plasma. Tilsynelatende distribusjonsvolum er 7-16 l/kg hos voksne. Hydroksyzin tas opp i huden etter peroral administrasjon. Hydroksyzinkonsentrasjonen i huden er høyere enn serumkonsentrasjonen etter både en enkeltdose og gjentatt dosering.

Hydroksyzin passerer blod/hjerne- og placentabarrieren, og dette kan føre til høyere konsentrasjoner hos fosteret enn hos moren.

Biotransformasjon

Hydroksyzin har omfattende metabolisme. Dannelse av hovedmetabolitten cetirizin, en karboksylsyremetabolitt (ca. 45 % av peroral dose), medieres av alkoholdehydrogenase. Denne metabolitten har signifikante perifere H_1 -antagonistiske egenskaper. Andre identifiserte metabolitter er en N-dealkylert metabolitt og en O-dealkylert metabolitt med en plasmahalveringstid på 59 timer. Disse metabolismeveiene medieres hovedsakelig av CYP3A4/5.

Eliminasjon

Halveringstiden til hydroksyzin hos voksne er ca. 14 timer (7-20 timer). Halveringstiden til hovedmetabolitten cetirizin hos voksne er ca. 10 timer. Plasmaclearance (CL/F) beregnet i studier er 13 ml/minutt/kg etter en peroral dose. Kun 0,8 % av dosen utskilles uendret i urin etter en peroral dose. Cetirizin utskilles hovedsakelig uendret i urin (25 % av en peroral dose av hydroksyzin).

Spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetikken til hydroksyzin hos eldre ble undersøkt hos 9 friske eldre forsøkspersoner ($69,5 \pm 3,7$ år) etter en enkeltdose på 0,7 mg/kg. Halveringstiden til hydroksyzin økte til 29 timer og tilsynelatende distribusjonsvolum økte til 22,5 l/kg. Reduksjon av døgndosen anbefales hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til hydroksyzin ble evaluert hos 12 barn ($6,1 \pm 4,6$ år, $22,0 \pm 12,0$ kg) etter en peroral dose på 0,7 mg/kg. Peroral plasmaclearance per kg var ca. 2,5 ganger høyere enn hos voksne. Halveringstiden var kortere enn hos voksne. Den var ca. 4 timer hos 1 år gamle spedbarn og 11 timer hos 14 år gamle ungdom og økte med alderen. Doseringen bør tilpasses barnet (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon sekundært til primær gallecirrhose var plasmaclearance (CL/F) ca. 66 % av den hos normale forsøkspersoner. Halveringstiden var økt til 37 timer, og serumkonsentrasjonen av karboksylsyremetabolitten cetirizin var høyere enn hos unge forsøkspersoner med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til hydroksyzin ble undersøkt hos 8 forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 24 ± 7 ml/minutt). Eksponeringen (AUC) av hydroksyzin var ikke signifikant endret, mens den var økt ca. 5 ganger for karboksylsyremetabolitten cetirizin. Denne metabolitten ble ikke fjernet effektivt ved dialyse. For å unngå signifikant akkumulering av cetirizin etter gjentatt dosering av hydroksyzin, bør døgndosen av hydroksyzin reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos rotter og kaniner ble det sett føtale misdannelser og føtale aborter ved hydroksyzindoser på 50 mg/kg.

I purkinjefibre isolert fra hund økte hydroksyzin varigheten av aksjonspotensialer ved en konsentrasjon på 3 mikrom, noe som tyder på at en interaksjon med kaliumkanaler var involvert i repolariseringsfasen. Ved en høyere konsentrasjon, 30 mikrom, var det en tydelig reduksjon i varigheten av aksjonspotensialer, noe som tyder på en mulig interaksjon med strømmen av kalsium og/eller natrium. Hydroksyzin hemmet kaliumstrømmen (IKr) i hERG-kanaler uttrykt i mammalske celler, med en IC₅₀ på 0,62 mikrom, en konsentrasjon som er 10-60 ganger høyere enn terapeutiske konsentrasjoner. Hydroksyzinkonsentrasjonen som kreves for å påvirke hjertets elektrofysiologi er imidlertid 10-100 ganger høyere enn det som kreves for å blokkere H₁- og 5-HT₂-reseptorer. Hos hunder som var ved bevissthet og kunne bevege seg fritt, og som ble overvåket ved telemetri, ga hydroksyzin og dets enantiomerer lignende kardiovaskulære profiler, selv om det var noen mindre forskjeller. I den første telemetristudien hos hunder ga hydroksyzin (21 mg/kg peroralt) en lett pulsøkning og forkortet PR- og QT-tiden. Det var ingen effekt på QRS- og QTc-tiden, og ved normale terapeutiske doser er det derfor usannsynlig at disse små endringene er av klinisk betydning.

Lignende effekter på puls og PR-tid ble sett i den andre telemetristudien hos hunder, der fravær av effekt av hydroksyzin på QTc-tiden ble bekreftet ved perorale enkeltdoser på opptil 36 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Talkum
Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose 5cPs
Makrogol 400
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC/PVdC-Alu blisterpakning:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

HDPE-boks:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene leveres i PVC/PVdC - Alu blisterpakninger og HDPE-bokser.

PVC/PVdC-Alu blisterpakning:

10 mg: 25, 30, 84, 100 og 250 tabletter.

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

HDPE-boks med polypropylenlokk med barnesikring og fôring samt silikagel tørremiddel:

10 mg: 25, 30, 84 og 100 tabletter.

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

HDPE-boks med polypropylenlokk med fôring og silikagel tørremiddel:

250 tabletter. Denne pakningen er til dosedispensering.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
10028 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 15-10657

25 mg: 15/10658

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. juni 2016

Dato for siste fornyelse: 22. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

11.10.2024