

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Atarax 2 mg/ml oral lösning
Atarax 10 mg filmdragerade tabletter
Atarax 25 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av Atarax oral lösning innehåller 2 mg hydroxizinhydroklorid.
Varje filmdragerad tablett av Atarax 10 mg innehåller 10 mg hydroxizinhydroklorid.
Varje filmdragerad tablett av Atarax 25 mg innehåller 25 mg hydroxizinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

Atarax 10 mg filmdragerade tabletter

Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 18,72 mg laktosmonohydrat.

Atarax 25 mg filmdragerade tabletter

Varje 25 mg filmdragerad tablett innehåller 54,80 mg laktosmonohydrat.

Atarax oral lösning

Varje ml oral lösning innehåller 0,95 mg etanol.
Varje ml oral lösning innehåller 750 mg sackaros.
Varje ml oral lösning innehåller 0,30 mg natriumbensoat (0,048 mg natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning
Klar, färglös, mentol-hasselnötsmak

Filmdragerade tabletter
10 mg: Vita, runda
25 mg: Vita, avlånga, med brytskåra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atarax är avsett för:

- symtomatisk behandling av ångest hos vuxna från 18 års ålder
- symtomatisk behandling av klåda hos vuxna, ungdomar och barn från 12 månaders ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vid förskrivning av oral lösning ska dosen uttryckas i volym (ml) snarare än vikt (mg).

Mängden oral lösning ska mätas med hjälp av en oral doseringsspruta graderad i steg om 0,25 ml.

Dosering

Atarax ska användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga behandlingstid.

Vuxna

- För symtomatisk behandling av ångest hos vuxna från 18 års ålder:

50 mg/dag fördelat på tre administreringstillfällen med 12,5 mg, 12,5 mg, 25 mg, där den större dosen kan tas på kvällen. Vid svårare fall kan doser upp till 100 mg/dag användas. Den maximala dygnsdosen är 100 mg/dag.

- För symtomatisk behandling av klåda hos vuxna från 18 års ålder:

Startdosen är 25 mg på kvällen (cirka en timme före läggdags), därefter vid behov upp till 25 mg totalt 3-4 gånger per dag. Den maximala dygnsdosen för vuxna är 100 mg/dag.

Särskilda patientgrupper

Dosen ska justeras inom angivet dosintervall beroende på hur patienten svarar på behandlingen.

Pediatrisk population (barn från 12 månader)

Atarax filmdragerade tabletter rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom de kan ha svårt att svälja tabletter.

Andra läkemedelsformer som Atarax oral lösning kan vara mer lämpliga för administrering till barn från 12 månaders ålder eller patienter som inte kan svälja tabletter.

Säkerhet och effekt för Atarax för barn under 12 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

För symtomatisk behandling av klåda:

Ungdomar och barn från 12 månader: 1 mg/kg/dag upp till 2 mg/kg/dag i uppdelade doser (se 5.2).

Den maximala dygnsdosen för barn som väger upp till 40 kg är 2 mg/kg/dag.

Den maximala dygnsdosen för barn som väger över 40 kg är 100 mg/dag.

Äldre

Hos äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med hälften av rekommenderad dos på grund av förlängd effekt. Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre. Maximala dygnsdosen för äldre är 50 mg/dag (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion och minskning av dosen ska övervägas. Se följande tabell och justera dosen enligt anvisningarna.

Dosjustering för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion

Grupp	eGFR (ml/min)	Procentandel av rekommenderad dos
Lätt nedsatt njurfunktion	60 - < 90	100 %
Måttligt nedsatt njurfunktion	30 - < 60	50 %
Allvarligt nedsatt njurfunktion	15 - < 30	25 %
Terminal njursvikt (ESRD)	< 15	25 % 3 gånger i veckan

Dosminskningarna syftar till att undvika överexponering för den klådstillande metaboliten cetirizin. Den anxiolytiska effekten medierad av hydroxizin kan påverkas vid dosminskning. Individuell utvärdering rekommenderas efter dosminskning.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion och minskning av dosen ska övervägas.

4.3 Kontraindikationer

- ▶ Överkänslighet mot den aktiva substansen, cetirizin, andra piperazinderivat, aminofyllin, etylendiamin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- ▶ Patienter med porfyri.
- ▶ Patienter med känd förvärvad eller ärftlig form av förlängning av QT-intervallet.
- ▶ Patienter med känd riskfaktor för förlängning av QT-intervallet såsom känd hjärtkärlsjukdom, uttalad störning i elektrolytbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), hereditet för plötslig hjärtdöd, uttalad bradykardi, samtidig användning av läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet och/eller inducera Torsade de Pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- ▶ Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Atarax ska ges med försiktighet till patienter med ökad risk för krampanfall.

Yngre barn är mer benägna att få biverkningar relaterade till centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8).

Krampanfall har rapporterats mer frekvent för barn än för vuxna.

På grund av Atarax potentiella antikolinergiska effekt bör försiktighet iakttas vid behandling av äldre patienter, patienter med glaukom, urinvägsobstruktion, minskad gastrointestinal rörlighet, myasthenia gravis eller demens.

Dosanpassning kan krävas om Atarax används samtidigt med andra CNS-depressiva läkemedel eller läkemedel som har antikolinergiska egenskaper (se avsnitt 4.5).

Samtidigt intag av alkohol och Atarax bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Hos äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med hälften av rekommenderad dos på grund av förlängd effekt (se avsnitt 4.2).

Doseringen bör reduceras för patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). I synnerhet ska försiktighet iakttas vid dosjustering hos patienter med terminal njursvikt (ESRD) eftersom det finns begränsade kliniska data avseende säkerhet och effekt.

Behandlingen bör avbrytas minst 5 dagar före allergitest eller bronkial metakolinprovokation för att undvika påverkan på testresultaten (se avsnitt 4.5).

Vid höga doser kan muntorrhet uppträda varför patienten bör informeras om denna risk och iaktta god mun- och tandhygien.

Man bör överenskomma med patienten om behandlingens längd samt uppmärksamma patienten på de initiala vanliga biverkningarna.

En omkring 3 gånger ökad risk för cerebrovasculära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska neuroleptika bland patienter med demens. Bakomliggande mekanistisk förklaring till denna riskökning är okänd. En ökad risk även för andra neuroleptika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Hydroxizin bör därför ges med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Kardiovaskulära effekter

Hydroxizin har förknippats med förlängning av QT-intervallet i elektrokardiogram. Efter marknadsföringen har fall av förlängning av QT-intervallet och Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använder hydroxizin. De flesta av dessa patienter hade andra riskfaktorer, elektrolytstörningar och samtidig annan behandling som kan ha bidragit (se avsnitt 4.8).

Hydroxizin ska användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga behandlingstid.

Behandling med hydroxizin ska avbrytas om tecken eller symtom som kan förknippas med hjärtarytmi uppträder, och patienten ska omedelbart kontakta sjukvården.

Patienter ska uppmanas att genast rapportera symtom från hjärtat.

Äldre

Hydroxizin rekommenderas inte till äldre patienter på grund av minskad eliminering av hydroxizin i denna population jämfört med vuxna och ökad risk för biverkningar (t ex antikolinergiska effekter) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hjälpämnen

Atarax filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Atarax oral lösning innehåller 4,75 mg alkohol (etanol) per 5 ml motsvarande 0,95 mg/ml (0,095 % w/v). Mängden i 5 ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 2 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Atarax oral lösning innehåller 0,75 g sackaros per ml. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist. Vid doser högre än 6,5 ml oral lösning bör innehållet av sackaros beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Sackaros kan vara skadligt för tänderna.

Atarax oral lösning innehåller 1,5 mg natriumbensoat per 5 ml motsvarande 0,3 mg/ml.

Atarax oral lösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

Samtidig behandling med hydroxizin och läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och/eller inducera Torsade de Pointes ökar risken för hjärtarytmier, t ex klass IA antiarytmika (t ex kinidin, disopyramid), klass III-antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa antipsykotika (t ex haloperidol), vissa antidepressiva (t ex citalopram, escitalopram), vissa antimalariamedel (t ex meflokin, hydroxiklorokin), vissa antibiotika (t ex erytromycin, levofloxacin, moxifloxacin), vissa antimykotika (t ex pentamidin), vissa gastrointestinala läkemedel (t ex prukaloprid), vissa läkemedel som används vid cancer (t ex toremifen, vandetanib) och metadon. Därför är dessa kombinationer kontraindicerade (se avsnitt 4.3).

Ej rekommenderade kombinationer

Atarax antagoniserar effekten av betahistin och kolinesterashämmare. Behandlingen bör avbrytas minst 5 dagar före allergitest eller bronkial metakolinprovokation för att undvika påverkan på testresultaten.

Samtidig administrering av Atarax och monoaminoxidashämmare ska undvikas.

Kombinationer som kräver försiktighet

Försiktighet ska vidtas för läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi.

Den potentierande effekten hos Atarax ska beaktas då läkemedlet används i kombination med andra läkemedel som har CNS-depressiva effekter eller antikolinergiska effekter och doseringen ska då anpassas individuellt.

Alkohol potentierar effekten av Atarax.

Administrering av cimetidin 600 mg två gånger dagligen har visats öka serumkoncentrationen av hydroxizin med 36% och minska maxkoncentrationen av metaboliten cetirizin med 20%.

Hydroxizin hämmar CYP2D6 (K_i : 3.9 μ M: 1.7 μ g/ml) och kan, vid högre doser, orsaka läkemedels-interaktioner med CYP2D6-substrat; betablockare (metoprolol, propafenon, timolol), antidepressiva (amitryptilin, klomipramin, desipramin, imipramin, paroxetin), antipsykotika (haloperidol, risperidon, tioridazin) samt aripiprazol, kodein, dextrometorfan, duloxetin, flekainid, mexiletin, ondansetron, tamoxifen, tramadol och venlafaxin.

Det är osannolikt att hydroxizin försämrar metabolismen för de läkemedel som utgör substrat för cytokrom P450 2C9, 2C19 och 3A4 samt UDP-glukuronyltransferaser.

Hydroxizin metaboliseras av alkoholdehydrogenas och CYP3A4/5 och en ökning av hydroxizinkoncentrationen i blodet kan förväntas när hydroxizin administreras samtidigt med läkemedel som är kända potenta hämmare av dessa enzym. Exempel på potenta hämmare av CYP3A4/5 är telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, och vissa HIV proteashämmare inkluderande atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, och tipranavir/ritonavir och exempel på potenta hämmare av alkoholdehydrogenas är disulfiram och metronidazol. Ingen interaktion förväntas av hydroxizin på CYP3A4/5-substrat.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig medicinering med läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi), då detta ökar risken för maligna arytmier (se även avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillförlitliga data från behandling av gravida kvinnor med Atarax saknas. Hydroxizin passerar placentabarriären, vilket leder till högre koncentrationer hos fostret än hos modern. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Därför är Atarax kontraindicerat under graviditet.

Förlossning

Hos nyfödda, vilkas mödrar fick Atarax under sen graviditet och/eller förlossning, har följande symtom observerats omedelbart eller några få timmar efter födseln: hypotoni, rörelsestörningar inklusive extrapyramidala symtom, kloniska rörelser, CNS-depression, neonatal hypoxiska tillstånd eller urinretention.

Amning

Cetirizin, den huvudsakliga metaboliten av hydroxizin, utsöndras i bröstmjolk. Även om inga formella studier har utförts angående utsöndringen av hydroxizin i bröstmjolk, så har allvarliga biverkningar visats hos nyfödda/spädbarn som ammas av hydroxizin-behandlade mödrar. Hydroxizin är därför kontraindicerat under amning. Amning ska avbrytas om hydroxizinbehandling behövs.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Atarax kan försämra reaktions- och koncentrationsförmågan. Patienter ska uppmärksammas på detta och manas till försiktighet vid bilkörning och hantering av maskiner. Samtidigt intag av Atarax och alkohol eller andra lugnande läkemedel ska undvikas eftersom det förstärker effekterna på reaktions- och koncentrationsförmågan.

4.8 Biverkningar

Biverkningar har huvudsakligen samband med CNS-depressiva eller paradoxala CNS-stimulerande effekter, med antikolinergisk aktivitet eller med överkänslighetsreaktioner.

A Kliniska prövningar

Oral administrering av hydroxizin:

Tabellen nedan visar de biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade studier med en frekvens av minst 1% för hydroxizin. Studierna inkluderar 735 patienter som erhållit hydroxizin i doser upp till 50 mg dagligen samt 630 patienter som erhållit placebo.

Biverkning (PT)	% biverkningar för hydroxizin	% biverkningar för placebo
Sömnighet	13,74	2,70
Huvudvärk	1,63	1,90
Trötthet	1,36	0,63
Muntorrhet	1,22	0,63

B Erfarenheter efter marknadsföring

Tabellen nedan visar, per organgrupp och per frekvens, de biverkningar som rapporterats under tiden som produkten marknadsförts.

Frekvensen har uppskattats genom att använda följande definitioner:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

Ingen känd frekvens: Trombocytopeni

Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighet

Mycket sällsynta: Anafylaktisk chock

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: Agitation, förvirring

Sällsynta: Desorientering, hallucinationer

Ingen känd frekvens: Aggression, depression, tics

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Sederig

Mindre vanliga: Yrsel, sömnlöshet, tremor

Sällsynta: Krampanfall, dyskinesi

Ingen känd frekvens: Dystoni, parestesi, synkope

Ögon:

Sällsynta: Störningar i ackommodationsförmågan, dimsyn

Ingen känd frekvens: Okulogyr kris

Hjärtat:

Sällsynta: Hjärtstillestånd, ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi

Ingen känd frekvens: Ventrikulära arytmier (t ex Torsade de Pointes), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)

Blodkärl:

Sällsynta: Hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mycket sällsynta: Bronkospasmer

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Illamående

Sällsynta: Förstoppning, kräkningar

Ingen känd frekvens: Diarré

Lever och gallvägar:

Sällsynta: Onormalt leverfunktionstest

Ingen känd frekvens: Hepatit

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: Klåda, erytema utslag, makulopapulösa utslag, urtikaria, dermatit

Mycket sällsynta: Angioneurotiskt ödem, ökad svettning, fixt läkemedelsutslag, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme

Ingen känd frekvens: Bullösa tillstånd t ex toxisk epidermal nekrolys, pemfigoid *Njurar och urinvägar:*

Sällsynta: Urinretention

Ingen känd frekvens: Dysuri, enures

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: Sjukdomskänsla, feber

Ingen känd frekvens: Asteni, ödem

Undersökningar:

Ingen känd frekvens: Viktökning

Behandling med neuroleptika kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet och kardiella arytmier. Fall av plötslig död som kan ha kardiell orsak (se avsnitt 4.4) har rapporterats vid behandling med sådana läkemedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Toxicitet: 60-100 mg till 2-åring gav ingen till lindrig, 300 mg till 2-åring gav allvarlig intoxikation. 1-1,5 g till vuxna gav lindrig intoxikation. 1,5-2,5 g till vuxna gav måttlig intoxikation.

Symtom: Symtom som observerats efter en stor överdos har huvudsakligen samband med CNS-depression eller paradoxal CNS-stimulering. Symtomen innefattar illamående, kräkningar, takykardi, pyrexia, sömnlighet, påverkad pupillreflex, tremor, förvirring eller hallucinationer. Dessa effekter kan följas av sänkt medvetandegrad, andningsdepression, kramper, hypotoni eller hjärtarytmier inklusive bradykardi. Fördjupad koma och kardiorespiratorisk kollaps kan inträffa.

Förlängd QT-tid och fall av allvarliga arytmier med dödlig utgång har beskrivits vid överdosering av neuroleptika.

Behandling: Symtomatisk och understödjande behandling. Ventrikeltömning bör övervägas liksom behandling med aktivt kol. Det finns ingen specifik antidot. Luftvägar, andning och cirkulationsstatus måste noggrant övervakas med kontinuerlig EKG-upptagning och adekvat syretillförsel ska vara tillgänglig. Övervakning av hjärtverksamhet och blodtryck ska ske tills att patienten varit symptomfri i 24 timmar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lugnande medel. ATC-kod: N05BB01

Hydroxizin är en snabbt verkande H_1 -receptorantagonist med kraftiga klådhämmande och antiallergiska egenskaper. Effekt nås efter ca 1 timme och kvarstår minst 24 timmar.

Hydroxizin har också en lugnande effekt, som beror på dess verkan på formatio reticularis.

Effekten är märkbar efter ca 15 minuter och kvarstår ca 12 timmar.

Hydroxizin har också antikolinerg, spasmolytisk och adrenolytisk verkan. Atarax har stor terapeutisk bredd och ger ej läkemedelsberoende.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hydroxizin absorberas snabbt från magtarmkanalen. Maximal plasmanivå (C_{max}) uppnås c:a två timmar efter oral administrering. Efter engångsdoser om 25 mg och 50 mg till vuxna är C_{max} -koncentrationen normalt 30 respektive 70 ng/ml. Hastighet och omfattning av exponering för hydroxizin är ungefär densamma om det ges som tablett eller oral lösning. Efter upprepad dosering en gång dagligen ökar koncentrationen med 30%. Oral biotillgänglighet för hydroxizin jämfört med intramuskulär (im) administrering är c:a 80%.

Distribution

Hydroxizin distribueras i stor omfattning i kroppen och generellt mer koncentrerat i vävnader än i plasma. Den skenbara distributionsvolymen är 7-16 l/kg hos vuxna. Hydroxizin tas upp i huden efter oral administrering. Hudkoncentrationerna av hydroxizin är högre än serumkoncentrationerna efter både endos- och flerdosadministrering.

Hydroxizin passerar blod-hjärn- och placentabarriärerna vilket leder till högre koncentration hos fostret än hos modern.

Metabolism

Hydroxizin metaboliseras i hög grad. Bildningen av huvudmetaboliten cetirizin, en karboxylsyrametabolit (c:a 45% av oral dos), medieras av alkoholdehydrogenas. Denna metabolit har betydande perifer H_1 -antagonistegenskaper. Övriga identifierade metaboliter inkluderar en N-dealkylerad och en O-dealkylerad metabolit med plasmahalveringstid på 59 timmar. Dessa metaboliseringsvägar medieras i huvudsak av CYP3A4/5.

Eliminering

Hydroxizins halveringstid är hos vuxna c:a 14 timmar (7-20 h). Halveringstiden för huvudmetaboliten cetirizin är hos vuxna ungefär 10 timmar. Plasmaclearance (CL/F) som beräknats efter en oral dos från studier är 13 ml/min/kg. Endast 0,8% av dosen utsöndras oförändrad i urin efter en oral dos. Cetirizin utsöndras huvudsakligen oförändrad i urin (25% av oral hydroxizindos).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Hydroxizins farmakokinetik hos äldre undersöktes hos 9 äldre friska försökspersoner ($69,5 \pm 3,7$ år) efter en oral engångsdos om 0,7 mg/kg. Hydroxizins halveringstid ökade till 29 timmar och den skenbara distributionsvolymen ökade till 22,5 l/kg. Minskning av dygnsdosen rekommenderas till äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Barn

Hydroxizins farmakokinetik utvärderades hos 12 barn ($6,1 \pm 4,6$ år; $22,0 \pm 12,0$ kg) efter en oral engångsdos om 0,7 mg/kg. Oralt plasmaclearance per kg var c:a 2,5 gånger högre än hos vuxna. Halveringstiden var kortare än hos vuxna; den var c:a 4 timmar hos 1-åringarna och 11 timmar hos 14-åringarna och ökar med ökande ålder. Doseringen bör justeras till barn (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med leverdysfunktion sekundärt till primär biliär cirros var plasmaclearance (CL/F) c:a 66% av den hos normala försökspersoner. Halveringstiden ökade till 37 timmar och serumkoncentrationen av karboxylsyrametaboliten cetirizin var högre än hos unga patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hydroxizins farmakokinetik studerades hos 8 försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 24 ± 7 ml/min). Exponeringen (AUC) av hydroxizin förändrades inte i någon betydande grad medan den ökade ungefär 5-faldigt för karboxylsyrametaboliten cetirizin. Denna metabolit avlägsnas inte effektivt genom dialys. För att undvika betydande ackumulering av cetirizin efter upprepad dosering av hydroxizin, bör dygnsdosen av hydroxizin reduceras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor och kaniner sågs missbildningar och aborter av foster vid 50 mg/kg hydroxizin.

Hydroxizin vid en koncentration av 3 μM ökade varaktigheten av aktionspotentialen i isolerade Purkinje-fibrer från hund vilket tyder på interaktion med kaliumkanalerna som är involverade i repolariseringsfasen. Vid högre koncentrationer, 30 μM , observerades en markant minskning av varaktigheten av aktionspotentialen vilket tyder på en interaktion med kalcium- och/eller natriumströmmar. Hydroxizin orsakade hämning av kalium (I_{Kr}) strömmen i hERG-kanaler uttryckta i däggdjursceller, med en IC_{50} av 0.62 μM , en koncentration som är mellan 10 och 60-gånger högre än terapeutiska koncentrationer. De hydroxizinkoncentrationer som krävs för att ge elektrofysiologiska effekter på hjärtat är dock 10 till 100 gånger högre än de som krävs för att blockera H1 och 5-HT₂-receptorer. Hos obundna, ej sövda hundar som monitorerats med telemetri, gav hydroxizin och dess enantiomerer liknande kardiovaskulära profiler om än med några mindre skillnader. I en första telemetri-studie på hund så gav hydroxizin (21 mg/kg oralt) en något ökad hjärtfrekvens och förkortade PR och QT-intervall. Det gav ingen påverkan på QRS och QTc intervall, och därmed är dessa små förändringar sannolikt inte av klinisk relevans vid normala terapeutiska doser.

Liknande effekter på hjärtfrekvensen och PR-intervall har observerats i en andra telemetri-studie på hund, där avsaknaden av effekter av hydroxizin på QTc-intervallet bekräftades vid upp till en oral engångsdos av 36 mg/kg.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Oral lösning:

Vattenfri etanol, sackaros 750 mg/ml, hasselnötssens (propylenglykol, vanillin, etylvanillin, extrakt från bockhornsklöverfrö, olja från libbsticka), natriumbensoat (konserveringsmedel E211), levomentol, renat vatten.

Filmdragerade tabletter 10 mg:

Kärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Kalciumstearat

Talk (E553b)

Povidon

Filmdragering:

Basisk butylerad metakrylatsampolymer

Natriumlaurilsulfat

Kiseldioxid (E551)

Stearinsyra (E570)

Talk (E553b)

Filmdragerade tabletter 25 mg:

Kärna: laktosmonohydrat 54,8 mg, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.

Filmdragering: hypromellos, makrogol 400, titandioxid (färgämne E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oral lösning: 2 år

Filmdragerade tabletter 10 och 25 mg: 5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den orala lösningen är fylld i bärnstensfärgad glasflaska (typ III) som försluts med ett barnsäkert skruvlock av polypropen med en innerförslutning av polyeten. Förpackningen innehåller en doseringsspruta för oral användning (polyeten/polystyren). Förpackningsstorlek: 200 ml

De filmdragerade tabletterna 10 respektive 25 mg är förpackade i blisterkartor av PVC/aluminium. Förpackningsstorlekar: 25 och 100 filmdragerade tabletter. För dosdispensering finns burkar med 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Nordic A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oral lösning: 5327

Filmdragerade tabletter 10 mg: 5325

Filmdragerade tabletter 25 mg: 5326

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1957-04-05

Förnyat godkännande: 2007-03-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-15