

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydroxyzine Orifarm 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg hydroksitsiinihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 140 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (halkaisija 7,8-8,2 mm, paksuus 3,5-4,1 mm).

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Nokkosihottuman (urtikaria) ja kutinan (pruritus) oireenmukainen hoito.

Aikuisten ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito, kun vaihtoehtoista lääkehoitoa ei ole.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Hydroxyzine Orifarm -valmistetta on käytettävä pienimpinä tehokkaina annoksina ja mahdollisimman lyhyen aikaa.

##### Nokkosihottuma ja kutina

*Aikuiset ja nuoret (≥12-vuotiaat):* Aloitusannos: 25–50 mg illalla

*Lapset (≥5–11-vuotiaat):* 10-25 mg illalla.

##### Aikuisten ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito

*Aikuiset:* 10–50 mg (jaettuna yksittäisiin 2–3 annokseen päivässä)

##### Kaikki käyttöaiheet:

Sekä aikuisille että lapsille voi olla parempi jakaa vuorokausiannos 2 tai 3 annokseen.

Aikuisten ja yli 40 kg painavien lasten vuorokausiannos on enintään 100 mg.

Alle 40 kg painavien lasten vuorokausiannos on enintään 2 mg painokiloa kohden.

Ahdistuneisuuden ja kiihtymyksen (agitaatio) lääkehoidon pitää aina olla täydentävä hoitomuoto. Sama lääkäri ideaalitapauksissa aloittaa hoidon, seuraa hoidon etenemistä ja lopettaa sen.

##### Erityisryhmät

Annos sovitaan suositeltuun annosalueeseen potilaan hoitovasteen mukaan.

#### *Iäkkäät ihmiset*

Iäkkäiden ihmisten hoito aloitetaan puolella suositellusta annoksesta pitkittyneestä vaikutuksesta johtuen. Iäkkäiden ihmisten hoidossa käytetään pienintä tehokkainta annosta. Iäkkäiden potilaiden vuorokausiannos on enintään 50 mg (ks. kohta 4.4). Lääkehoidon vaikutusta ja tarvetta on jatkuvasti arvioitava.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Annosta pienennetään hoidettaessa potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, hydroksitsiinin metaboliitin, setiriitsiinin, vähentyneestä erityksestä johtuen.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentämistä suositellaan.

#### Antotapa

Tabletit niellään riittävän nestemäärän kanssa. Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Hydroxyzine Orifarm -valmistetta ei saa antaa potilaalle,

- joka on yliherkkä vaikuttavalle aineelle, setiriitsiinille, muille piperatsiinijohdannaisille, aminofylliinille, etyleenidiamiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- jolla on porfyria
- joka on raskaana tai imettää (katso kohta 4.6)
- jolla tiedetään olevan hankinnaisesti tai synnynnäisesti pidentynyt QT-aika.
- jolla tiedetään olevan QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, kuten diagnosoitu sydän- tai verisuonisairaus, merkittävä elektrolyyttitasapainon häiriö (hypokalemia, hypomagnesemia), sukuanamneesissa äkillisiä sydänkuolemia tai merkittävä bradykardia tai joka käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Hydroxyzine Orifarm -valmistetta annetaan varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla kouristusten mahdollisuus on normaalia suurempi. Pikkulapsilla on suurempi riski keskushermostoon liittyville haittavaikutuksille (ks. kohta 4.8). Kouristuksia on raportoitu esiintyneen useammin lapsilla kuin aikuisilla.

Mahdollisista antikolinergisistä vaikutuksista johtuen varovaisuutta suositellaan hoidettaessa

- ikääntyneitä potilaita
- potilaita, joilla on glaukooma
- potilaita, joilla on virtsarakko-obstruktio
- potilaita, joilla maha-suolikanavan motiliteetti on heikentynyt
- potilaita, joilla on myastenia gravis
- potilaita, joilla on dementia.

#### *Sydän- ja verisuonivaikutukset*

Hydroksitsiinin käyttöön on liittynyt EKG:ssä havaittua QT-ajan pitenemistä. Markkinoilla olevan valmisteen seurannassa hydroksitsiiniä käyttävillä potilailla on todettu QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Useimmilla näistä potilaista oli muita riskitekijöitä, elektrolyyttien poikkeavuuksia ja käytössä muu hoito, joka saattoi vaikuttaa osaltaan asiaan (ks. kohta 4.8).

Hydroksitsiiniä on käytettävä pienimpinä tehokkaina annoksina ja mahdollisimman lyhyen aikaa.

Jos ilmenee sellaisia oireita tai merkkejä, jotka saattavat liittyä rytmihäiriöihin, hydroksitsiinihoito on lopetettava ja potilaan on hakeuduttava heti lääkärin hoitoon.

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan heti, jos heille tulee sydänoireita.

Satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin noin kolme kertaa suurempi riski aivoverisuonitapahtumille dementiapotilailla, jotka käyttivät epätyypillisiä psykoosilääkkeitä. Taustalla oleva syy on tuntematon. Riskin osuutta muillakin psykoosilääkkeillä tai muilla potilasryhmillä ei voida poissulkea. Hydroksitsiinihydrokloridiannoksen suhteen pitää noudattaa varovaisuutta, jos sitä annetaan potilaille, joilla on aivohalvauksen riski.

#### *Iäkkäät potilaat*

Hydroksitsiiniä ei suositella iäkkäille potilaille, koska se eliminoituu tässä ryhmässä hitaammin kuin muilla aikuisilla ja haittavaikutusten (esim. antikolinergisten vaikutusten) riski on suurempi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Hydroxyzine Orifarm -valmisteen annosta pienennetään hoidettaessa potilaita, joilla on maksan toimintahäiriö tai keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Suuret annokset voivat aiheuttaa suun kuivuutta. Potilasta informoidaan tästä ja hyvän suuhygienian tärkeyttä korostetaan hydroksitsiinihydrokloridi-hoidon aikana.

Annosta voidaan joutua muuttamaan käytettäessä hydroksitsiiniä samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien tai antikolinergisiä ominaisuuksia omaavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Hydroxyzine Orifarm -valmisteen ja alkoholin yhtäaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Hoito lopetetaan vähintään viisi päivää ennen allergiatestausta tai keuhkoputkien metakoliinialtistusta, jotta lääke ei vaikuttaisi koetuloksiin (ks. kohta 4.5).

Hydroxyzine Orifarm -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaat, joilla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi tai glukoosi-laktoosin imeytymishäiriö ei tule käyttää tätä valmistetta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Vasta-aiheet yhdistelmät

Hydroksitsiinin käyttö samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) ja III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeet, jotkut antihistamiinit, jotkut psykoosilääkkeet (kuten haloperidoli), jotkut masennuslääkkeet (kuten sitalopraami, essitalopraami), jotkut malaria-lääkkeet (kuten meflokiini, hydroksiklorokiini), jotkut antibiootit (kuten erytromysiini, levofloksasiini, moksifloksasiini), jotkut sienilääkkeet (kuten pentamidiini), jotkut gastrointestinaaliset lääkkeet (kuten prukalopridi), jotkut syöpälääkkeet (kuten toremifeeni, vandetanibi) ja metadoni, lisää sydämen rytmihäiriöiden riskiä. Siksi näiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### Yhdistelmät, joita ei suositella

#### *Betahistiini ja antikoliiniesteraasilääkkeet*

Hydroksitsiini on beetahistiinin ja antikoliiniesteraasilääkkeiden antagonistti.

#### *Allergiakokeet*

Hoito lopetetaan vähintään viisi päivää ennen allergiakokeita tai keuhkoputkien metakoliinialtistusta, jotta lääke ei vaikuttaisi koetuloksiin.

### *MAO:n inhibiittorit*

Hydroksitsiinin antoa samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjien kanssa tulee välttää.

### Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava varovainen

#### *Bradykardiaa ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkkeet*

Samanaikaisessa käytössä bradykardiaa ja hypokalemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa on noudatettava varovaisuutta.

#### *Keskushermostoa lamaavat lääkkeet*

Hydroksitsiinin muiden lääkkeiden vaikutusta voimistava vaikutus on otettava huomioon, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on keskushermostoa lamaavia tai antikolinergisia ominaisuuksia, ja annosta muutetaan yksilöllisesti.

#### *Alkoholi*

Alkoholi voimistaa hydroksitsiinin vaikutuksia.

#### *Adrenaliini*

Hydroksitsiini estää adrenaliinin verenpainetta kohottavaa vaikutusta.

#### *Fenytoiini*

Rotilla hydroksitsiinin todettiin vähentävän fenytoiinin antikonvulsivista vaikutusta.

#### *Simetidiini*

Simetidiiniannoksen 600 mg kahdesti vuorokaudessa on osoitettu suurentavan seerumin hydroksitsiiniipitoisuutta 36 % ja pienentävän sen metaboliitin, setiritsiinin, huippupitoisuutta 20 %.

#### *CYP2D6:n substraattit*

Hydroksitsiini on CYP2D6:n estäjä (Ki: 3,9 µmol; 1,7 µg/ml), ja se saattaa suuria annoksia käytettäessä aiheuttaa yhteisvaikutuksia CYP2D6:n substraattien kanssa:

- beetasalpaajat (metoprololi, propafenoni, timololi)
- SSRI:t (fluoksetiini, fluvoksamiini)
- antidepressantit (amitriptyliini, klomipramiini, desipramiini, duloksetiini, imipramiini, paroksetiini, venlafaksiini)
- antipsykootit (aripipratsoli, haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini)
- kodeiini, dekstrometorfaani, flekainidi, meksiletiini, ondansetroni, tamoksifeeni, tramadoli.

#### *UDP-glukuronyylitransferaasi ja sytokromi P450*

On epätodennäköistä, että hydroksitsiini heikentäisi sytokromi P450:n 2C9-, 2C19- ja 3A4- sekä UDP-glukuronyylitransferaasientsyymien substraatteihin kuuluvien lääkkeiden metaboliaa.

#### *CYP3A4/5:n inhibiittorit*

Hydroksitsiini metaboloituu alkoholidehydrogenaasin ja CYP3A4/5:n välityksellä. Hydroksitsiinin pitoisuuden veressä voidaan odottaa lisääntyvän, jos sitä käytetään samaan aikaan sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän näitä entsyymejä tehokkaasti. Esimerkkejä voimakkaista CYP3A4/5:n inhibiittoreista ovat telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja tietyt HIV-proteaasin inhibiittorit, kuten atatsanaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri/ritonaviiri ja tipranaviiri/ritonaviiri. Esimerkkejä voimakkaista alkoholidehydrogenaasin estäjistä ovat disulfiraami ja metronidatsoli. Yhteisvaikutus CYP3A4/5:n substraatin ja hydroksitsiinin välillä ei ole todennäköinen.

#### *Tiatsididiureetit*

Samanaikaista käyttöä elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien lääkeaineiden, kuten tiatsididiureettien, kanssa pitää välttää, sillä ne lisäävät vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4.).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

Hydroksitsiimikloridin käytöstä raskauden aikana on vähän tai ei ollenkaan tietoa. Hydroksitsiini läpäisee istukan, jolloin sikiön pitoisuudet muodostuvat äidin pitoisuuksia suuremmiksi.

Vastasyntyneillä, joiden äidit olivat saaneet hydroksitsiiniä raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana, havaittiin heti syntymän jälkeen tai enimmillään muutaman tunnin kuluttua synnytyksestä seuraavia tapahtumia: hypotonia, liikehäiriöt, mukaan lukien ekstrapyramidaalilihäiriöt, klooniset liikkeet, keskushermoston lamaaneminen, vastasyntyneen hypoksiatilat ja virtsaumpi. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta ja sikiöepämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi hydroksitsiini on vasta-aiheinen raskauden aikana.

## Imetys

Setiitsiini, hydroksitsiinin päämetaboliitti, erittyy äidinmaitoon. Vaikka varsinaisia tutkimuksia hydroksitsiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tehty, vakavia haittavaikutuksia on osoitettu rintaruokituilla vastasyntyneillä, joiden äitejä on hoidettu hydroksitsiinillä. Hydroksitsiini on tämän vuoksi vasta-aiheinen imetyksen aikana. Imetys pitää lopettaa, jos hydroksitsiinihoito on tarpeen.

## Hedelmällisyys

Hydroksitsiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Hydroxyzine Orifarm-valmisteella on kohtalainen tai jopa huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita pitää varoittaa, että se voi vaikuttaa heidän kykyynsä suoriutua hyvää vireystilaa ja koordinaatiokykyä vaativissa tehtävissä kuten autolla ajamisen ja koneiden käyttöön.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisin haittavaikutus väsyttävillä antihistamiineilla on keskushermoston lamaaneminen. Vaikutukset vaihtelevat lievistä väsymyksestä syvään uneen, ja niitä ovat myös uupumus, huimaus ja koordinaatiohäiriöt. Paradoksaalinen stimulaatio voi joskus tapahtua, etenkin käytettäessä suuria annoksia ja lapsilla sekä iäkkäillä. Jos väsyttäviä vaikutuksia ilmaantuu, ne voivat vähentyä hoidon jatkuessa muutaman päivän ajan. Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat antikolinerginen aktiivisuus, hypersensitiiviset reaktiot, päänsärky, psykomotoriset häiriöt ja antimuskariiniset vaikutukset.

#### A. Kliiniset tutkimukset

##### *Hydroksitsiimikloridin anto suun kautta*

Seuraava taulukko sisältää lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, joita ilmaantui vähintään 1 %:lla hydroksitsiiniä käyttäneistä potilaista. Oros kattaa 735 potilasta, jotka saivat enintään 50 mg hydroksitsiiniä vuorokaudessa, ja 630 lumeryhmän potilasta.

Haittavaikutus	hydroksitsiini	lumelääke
Uneliaisuus	13,74 %	2,70 %
Päänsärky	1,63 %	1,90 %
Uupuneisuus	1,36 %	0,63 %
Suun kuivuminen	1,22 %	0,63 %

#### B. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Seuraavassa esitetään lääkkeen markkinoille tulon jälkeen tietoon tulleet haittavaikutukset.

Taulukossa haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan.

Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinryhmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Veri ja imukudos	Tuntematon	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen Hyvin harvinainen	ylimerkkyysreaktiot anafylaktinen sokki
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	kiihtymys (agitaatio), sekavuus desorientaatio, aistiharhat aggressio, masennus, tic-oireet
Hermosto	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	uneliaisuus heitehuimaus, unettomuus, vapina kouristukset, dyskinesia dystonia, parestesia, synkopee
Silmät	Harvinainen Tuntematon	akkomodaatiohäiriö, näön hämärtyminen okulogyyrinen kriisi
Sydän	Harvinainen  Tuntematon	sydänpysähdys, kammiovärinä, kammioperäinen takykardia QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4), kammioperäiset rytmihäiriöt (kuten kääntyvien kärkien takykardia)
Verisuonisto	Harvinainen	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	pahoinvointi ummetus, oksentelu ripuli
Maksa ja sappi	Harvinainen  Tuntematon	transaminaasien, alkalisen fosfataasin, bilirubiinin ja glutamyylin nousu hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen  Hyvin harvinainen   Tuntematon	kutina, eryteema-tyyppinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, urtikaria, dermatiitti angioödeema, lisääntynyt hikoilu, toistopunoittuma (fixed drug eruption), yleistynyt pustuloosi (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä rakkulaiset ihottumat esim. toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigoidi
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen Tuntematon	virtsaumpi dysuria, kastelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat oireet	Melko harvinainen Tuntematon	huonovointisuus, kuume voimattomuus, turvotus
Tutkimukset	Tuntematon	painonnousu

Psykoosilääkehoito voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Sydänperäisiä äkkikuolemia on raportoitu näiden lääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### *Myrkyllisyys*

60–100 mg hydroksitsiinihydrokloridia aiheutti 2-vuotiaalle lapselle lievän myrkytyksen. 300 mg:n hydroksitsiinihydrokloridiannos aiheutti 2-vuotiaalle vaikean myrkytyksen. 1–1,5 g hydroksitsiinia aikuisella aiheutti lievän myrkytyksen. 1,5–2,5 g hydroksitsiinihydrokloridia aikuisella aiheutti kohtalaisen myrkytystilan.

### *Oireet*

Merkittävän yliannoksen jälkeen havaitut oireet liittyvät pääasiassa liialliseen antikolinergiseen kuormitukseen, keskushermoston lamaantumiseen tai paradoksiseen keskushermostostimulaatioon. Oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, takykardia, kuume, uneliaisuus, mustuaisrefleksin heikentyminen, vapina, sekavuus tai aistiharhat. Näiden jälkeen voi esiintyä tajunnan tason laskua, hengityslamaa, kouristuksia, hypotensiota tai sydämen rytmihäiriöitä mukaan lukien bradykardiaa. Seurauksena saattaa olla syvenevä kooma, kardiorespiratorinen kollapsi ja hengityslama. QT-ajan pitenemistä ja fataaleja rytmihäiriöitä on raportoitu psykoosilääkkeiden yliannostuksen yhteydessä.

### *Hoito*

Oireenmukainen hoito ja tukihoido ovat tarpeen. Jos lääkettä on otettu kliinisesti merkittäviä määriä, voidaan tehdä endotrakeaalisen intubaation jälkeen mahahuuhdeltu. Aktiivihiltä voidaan käyttää, mutta sen tehokkuudesta on vain vähän näyttöä. Potilaan hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron tilaa on seurattava tarkasti jatkuvassa EKG-seurannassa, ja saatavilla täytyy olla riittävästi lisähappea. Sydämen toiminnan ja verenpaineen seuranta jatketaan, kunnes potilas on ollut oireeton 24 tuntia. On epätodennäköistä, että hemodialysistä tai hemoperfuusiosta olisi hyötyä.

Spesifistä antidootia ei ole. Kirjallisuustiedot osoittavat, että kun kyseessä ovat vaikeat, hengenvaaralliset ja hankalahoitoiset antikolinergiset vaikutukset, joihin muista lääkkeistä ei ole apua, fysostigmiinin hoitoannoksen kokeilemisestä voi olla apua. Fysostigmiiniä ei pidä käyttää pelkästään potilaan pitämiseen hereillä. Jos hydroksitsiinin kanssa on otettu samaan aikaan syklistä masennuslääkettä, fysostigmiinin käyttö saattaa aiheuttaa epileptisiä kohtauksia ja vaikeasti hoidettavan sydänpysähdyksen. Lisäksi fysostigmiiniä on vältettävä, jos potilaalla on sydämen johtumishäiriö.

Jos potilaan psyykinen tila poikkeaa normaalista, on selvítettävä, onko hän ottanut samanaikaisesti muita lääkkeitä tai alkoholia. Tarvittaessa annetaan happea, naloksonia, glukoosia ja tiamiinia.

Vasopressoria tarvittaessa käytetään noradrenaliinia tai metaraminolia. Älä käytä adrenaliinia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, difenyylimetaanijohdokset, ATC-koodi: N05BB01

Vaikuttava aine, hydroksitsiinihydrokloridi, on difenyyylimetaanijohdannainen, joka ei kuulu kemiallisesti samaan ryhmään fentiatsiinien, reserpiinin, meprobamaatin tai bentsodiatsepiinien kanssa.

Hydroksitsiinihydrokloridi on nopeavaikutteinen H<sub>1</sub>-antagonisti, jolla on voimakas kutinaa ja allergiaa lievittävä ominaisuus. Vaikutus saavutetaan tunnin kuluttua ja vaikutus kestää vähintään 24 tuntia. Hydroksitsiinihydrokloridilla on myös rauhoittava vaikutus retikulaariseen verkostoon kohdistuvan vaikutuksen vuoksi. Vaikutus havaitaan noin 15 minuutin kuluttua ja se kestää noin 12 tuntia. Hydroksitsiinihydrokloridilla on myös antikolinerginen, spasmolyttinen ja adrenerginen vaikutus.

### Vaikutusmekanismi

Hydroksitsiinihydrokloridi ei ole kortikaalinen depressantti, mutta sen vaikutus saattaa johtua keskushermoston subkortikaalialueen tiettyjen avainkohtien toiminnan suppressiosta.

### Farmakodynaamiset vaikutukset, kliininen teho ja turvallisuus

Lääkkeellä on kokeellisesti todettu olevan antihistamiinisia ja keuhkoputkia laajentavia vaikutuksia ja vaikutukset on vahvistettu kliinisesti. Lisäksi antiemeettinen vaikutus on osoitettu sekä apomorfiinitestillä että veriloid-testillä. Farmakologiset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroksitsiini ei hoitoannoksina lisää mahan haponeritystä eikä happamuutta ja että sillä on useimmissa tapauksissa lievä antisekretorinen vaikutus. Terveiden vapaaehtoisten aikuisten ja lasten ihopaukamien ja punoituksen on osoitettu vähenevän, kun ihoon on ensin injisoitu histamiinia tai antigeeneja. Hydroksitsiini on myös osoittautunut tehokkaaksi kutinan lievittäjäksi erityyppisissä nokkosihottuma-, ekseema- ja dermatiittitapauksissa.

Maksan vajaatoiminnassa yhden kerta-annoksen antihistamiininen vaikutus voi pidentyä enimmillään 96 tuntiin lääkkeen ottamisesta.

Terveille vapaaehtoisille tehdyt EEG-tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeellä on anksiolyyttisessä profiili. Anksiolyyttinen vaikutus varmistettiin erilaisilla klassisilla psykometrisillä testeillä. Ahdistuneisuudesta ja unettomuudesta kärsiville potilaille tehdyissä unipolygrafiaturkimuksissa todettiin, että unen kokonaiskesto piteni, yöllisten heräämisten kokonaisaika väheni ja unen alkuun kulunut aika lyheni sekä 50 mg:n kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen. Lihasjännityksen todettiin vähenevän ahdistuneilla potilailla käytettäessä vuorokausiannosta 3 x 50 mg. Muistihäiriöitä ei ole havaittu. Ahdistuneilla potilailla ei ole ilmennyt vieroitusoireita 4 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen.

### Pediatriset potilaat

Hydroksitsiinihydrokloridin farmakokineettisiä vaikutuksia ja vaikutuksia kutinaan tutkittiin 12 lapsella (keski-ikä 6,1±4,6 vuotta), joilla oli paha atooppinen ihottuma. Jokaiselle annettiin 0,7 mg/kg suun kautta. Kutina väheni selvästi 1–24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Suurempi vaikutus (yli 85 %) havaittiin 2–12 tunnin kuluttua. Kutinaa lievittävä vaikutus säilyy, vaikka seerumissa olevat pitoisuudet olisivat matalat (vain 10 % saavutetusta huippupitoisuudesta). Lapsilla hydroksitsiinihydrokloridin biologiset vaikutukset näyttävät olevan pidempiä kuin mitä voisi odottaa puoliintumisaikojen perusteella.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Hydroksitsiini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta. Huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua ( $t_{max}$ ) annoksen ottamisesta suun kautta. Kun suun kautta otettava kerta-annos on 25 mg,  $C_{max}$ -arvo on aikuisilla 30 ng/ml, ja kun kerta-annos on 50 mg, vastaava arvo on 70 ng/ml. Hydroksitsiiniabsorptioksen nopeus ja määrä ovat hyvin samanlaisia riippumatta siitä, annetaanko lääke tabletin vai siirapin muodossa. Kerran päivässä toistuvan annoksen jälkeen pitoisuus suurenee 30 %. Suun kautta otetun hydroksitsiinin biologinen hyötyosuus on lihakseen annettuun (i.m.) hydroksitsiiniin verrattuna noin 80 %.

### Jakautuminen

Hydroksitsiini jakautuu laajalti elimistöön ja keskittyy yleensä enemmän kudoksiin kuin plasmaan. Näennäinen jakautumistilavuus on aikuisilla 7–16 l/kg. Hydroksitsiini kulkeutuu ihoon, kun sitä otetaan suun kautta. Hydroksitsiinin pitoisuus ihossa on suurempi kuin pitoisuus seerumissa sekä kerta-annosten että toistuvan annoksen jälkeen.

Hydroksitsiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukkaesteen, joten sikiön pitoisuudet muodostuvat äidin pitoisuuksia suuremmiksi.

### Biotransformaatio



Suuri osa hydroksitsiinistä metaboloituu. Päämetaboliitti setiritsiini on karboksyylihappometaboliitti (45 % suun kautta otetusta annoksesta) ja muodostuu alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Tällä metaboliitilla on merkittäviä perifeerisiä H<sub>1</sub>-antagonistiominaisuuksia. Muitakin metaboliitteja on tunnistettu, kuten N-dealkyloitu metaboliitti sekä O-dealkyloitu metaboliitti, jonka puoliintumisaika plasmassa on 59 tuntia. Nämä metaboliitit muodostuvat pääosin CYP3A4/5:n välityksellä.

#### Eliminaatio

Hydroksitsiinin puoliintumisaika on aikuisilla noin 14 tuntia (vaihteluväli 7–20 tuntia). Päämetaboliitin, setiritsiinin, puoliintumisaika aikuisilla on noin 10 tuntia. Eri tutkimusten perusteella laskettu elimistön laskennallinen kokonaispuhdistuma on 13 ml/min/kg. Vain 0,8 % annoksesta poistuu muuttumattomana virtsaan. Setiritsiini poistuu pääosin muuttumattomana virtsaan (vastaa 25 % suun kautta otetusta hydroksitsiiniannoksesta).

#### Erytisyryhmät

##### *Ikäkkäät potilaat*

Hydroksitsiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 9 terveellä ikäkkäällä koehenkilöllä (69,5±3,7 vuotta) suun kautta annetun kerta-annoksen 0,7 mg/kg jälkeen. Hydroksitsiinin eliminaation puoliintumisaika piteni 29 tuntiin ja laskennallinen jakautumistilavuus suureni tasolle 22,5 l/kg. Ikäkkäiden potilaiden hydroksitsiini vuorokausiannoksen pienentämistä suositellaan (ks. kohta 4.2)

##### *Pediatriset potilaat*

Hydroksitsiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin 12 lapsipotilaalla (6,1±4,6 vuotta; 22,0±12,0 kg) suun kautta otetun kerta-annoksen 0,7 mg/kg jälkeen. Laskennallinen plasmapuhdistuma oli noin 2,5-kertainen aikuisten puhdistumaan verrattuna. Puoliintumisaika oli lyhyempi kuin aikuisilla. Se oli noin 4 tuntia 1-vuotiailla ja 11 tuntia 14-vuotiailla. Annostusta pitää muuttaa lapsia hoidettaessa (ks. kohta 4.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Elimistön kokonaispuhdistuma (CL/F) oli primaarisesta biliarisesta kirroosista johtuvaa maksan toimintahäiriötä sairastavilla koehenkilöllä noin 66 % normaalien koehenkilöiden puhdistumasta. Puoliintumisaika piteni 37 tuntiin, ja karboksyyli metaboliitti setiritsiinin pitoisuudet seerumissa olivat suuremmat kuin nuorilla potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Hydroksitsiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 8 koehenkilöllä, joiden munuaistoiminta oli vaikeasti heikentynyt (kreatiinipuhdistuma 24±7 ml/min). Hydroksitsiini altistuksen määrä (AUC-arvo) ei muuttunut oleellisesti, kun taas altistus karboksyyli metaboliitti setiritsiinille lisääntyi viisinkertaisesti. Tämä metaboliitti ei poistu tehokkaasti dialyysissä. Jotta setiritsiini metaboliitin merkittäviltä kertymiltä vältyttäisiin hydroksitsiinin toistuvan annon jälkeen, hydroksitsiini vuorokausiannosta pitää pienentää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja kaneilla todettiin sikiöepämuodostumia ja keskenmenoja, kun hydroksitsiinia oli annettu annoksin 50 mg/kg .

Koiralta eristetyissä Purkinjen säikeissä 3 µM hydroksitsiini liuos lisäsi aktiopotentiaalin kestoa viitaten interaktioon kaliumkanavien kanssa repolarisaatiovaiheessa. Suuremmilla, 30 µM, pitoisuuksilla havaittiin merkittävä pieneneminen aktiopotentiaalin kestossa, mikä viittaa mahdolliseen interaktioon kalsium- ja/tai natriumkanavien virrassa. Hydroksitsiini esti kaliumvirtausta ihmisen ether-a-go-go-related (hERG) -geenikanavissa. Nämä kanavat ekspressoituvat nisäkässoluissa. Esto tapahtuu pitoisuudella IC<sub>50</sub> 0,62 µM. Kyseinen pitoisuus on 10–60-kertainen terapeuttisiin pitoisuuksiin verrattuna. Tämän lisäksi kardioelektrofysiikkaaliseen vaikutukseen aikaan saamiseksi vaadittavan hydroksitsiini pitoisuuden täytyy olla 10–100-kertainen verrattuna niihin, joita tarvitaan salpaamaan H<sub>1</sub>- ja 5HT<sub>2</sub> -reseptoreita. Vapaana tajuissaan olevilla, telemetrialla valvotuilla koirilla hydroksitsiini ja sen enantiomeerit tuottivat samankaltaisia sydän-verisuoniprofiileja, vaikkakin niissä oli joitakin pieniä eroja. Ensimmäisessä telemetriakokeessa koirilla hydroksitsiini (21 mg/kg suun

kautta) kohotti hieman sydämen sykettä ja lyhensi sekä PR-aikaa että QT-aikaa. Sillä ei ollut vaikutusta QRS-aaltoon eikä sykekorjattuun QTc-aikaan. Näillä vähäisillä muutoksilla käytettäessä tavallisia terapeuttisia annoksia on tuskin kliinistä merkitystä.

Samanlaisia vaikutuksia sydämen sykkeeseen tai PR-väliin huomattiin toisessa telemetriakokeessa koirilla, jossa hydroksitsiinin vaikutuksen puuttuminen sykekorjattuun QTc-aikaan vahvistettiin aina 36 mg/kg kerta-annokseen asti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Ydin:*

Laktoosimonohydraatti, trikalsiumfosfaatti, esigelatinoitu tärkkelys, natriumlauryylisulfaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.

*Kalvopäällyste:*

Makrogoli, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC-/PVDC-/alumiiniläpipainopakkaus: 25 ja 100 tablettia

HDPE-pakkaus polypropeenikorkilla: 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Tanska

info@orifarm.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32633

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.05.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydroxyzine Orifarm 25 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett 25 mg innehåller 25 mg hydroxizinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

25 mg: laktosmonohydrat 140 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

25 mg: Vit till benvit rund (diameter 7,8-8,2 mm, tjocklek 3,5-4,1 mm), bikonvex filmdragerad tablett med brytskåran på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av urtikaria och pruritus.

Symtomatisk behandling av ångest hos vuxna, där annan medicinsk behandling inte är indikerad.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Hydroxyzine Orifarm ska titreras individuellt utifrån patientens behov och användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga behandlingstid.

##### Urtikaria och pruritus

*Vuxna och ungdomar (≥12 år):* Inledande dos: 25-50 mg på kvällen.

*Barn (≥5–11 år):* 10-25 mg på kvällen.

##### Symtomatisk behandling av ångest hos vuxna

*Vuxna:* 10-50 mg (fördelat på 2-3 enskilda doser dagligen).

Alla indikationer:

För både vuxna och barn kan det vara fördelaktigt att dela upp den dagliga dosen i 2 eller 3 doser.

Maximala dygnsdosen för vuxna och barn som väger över 40 kg är 100 mg/dag.

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

Läkemedelsbehandling av ångest och oro ska alltid vara en stödåtgärd. Behandlingen ska i möjligaste mån inledas, följas upp och avslutas av en och samma läkare.

### Särskilda patientgrupper

Dosen ska anpassas inom det rekommenderade dosintervallet och i förhållande till patientens svar på behandlingen.

#### *Äldre*

Hos äldre patienter rekommenderas att påbörja behandlingen med halva den rekommenderade dosen på grund av den förlängda effekten. Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre patienter. Maximala dygnsdosen för äldre är 50 mg/dag (se avsnitt 4.4). Resultat och behov av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dosen bör reduceras hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion på grund av minskad utsöndring av metaboliten cetirizin.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion och en dosreduktion ska övervägas.

### Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med tillräcklig mängd vatten. Tabletterna kan tas med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

Hydroxyzine Orifarm ska inte användas av patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, cetirizin, andra piperazinderivat, aminofyllin, etylendiamin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- 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).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Hydroxyzine Orifarm 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 potentiella antikolinerga effekter bör försiktighet iaktas vid behandling av

- äldre patienter
- patienter med glaukom
- urinretention
- nedsatt gastrointestinal motilitet
- myasthenia gravis
- demens

### 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.

En ungefär 3 gånger ökad risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar med vissa atypiska antipsykotika hos patienter med demens. Den underliggande mekanismen för detta är okänd. En ökad risk med andra antipsykotika eller andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Hydroxizinhydroklorid ska ges med försiktighet till patienter med risk för stroke.

#### 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).

Dosen av Hydroxyzine Orifarm bör reduceras för patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Höga doser kan leda till muntorrhet. Patienten ska informeras om denna risk, och vikten av god mun- och tandhygien under behandling med hydroxizinhydroklorid.

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

Samtidig användning av alkohol och Hydroxyzine Orifarm bör undvikas (se avsnitt 4.5).

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

Hydroxyzine Orifarm innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption,

### **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).

#### Kombinationer som inte rekommenderas:

##### *Betahistin och antikolinesteras*

Hydroxizin antagoniserar effekterna av betahistin och kolinesterashämmare.

##### *Allergitest*

Behandlingen bör avbrytas minst 5 dagar före allergitest eller bronkial metakoliprovokation för att undvika att påverkan på testresultaten.

##### *MAO-hämmare*

Samtidig administrering av hydroxizin och monoaminoxidashämmare ska undvikas.

#### Kombinationer som kräver försiktighet:

##### *Läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi*

Försiktighet ska vidtas för läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi.

### *CNS-depressiva läkemedel*

Patienterna ska informeras om att hydroxizin kan potentiella effekterna av CNS-depressiva läkemedel eller läkemedel som har antikolinergiska egenskaper. Dosen ska individanpassas.

### *Alkohol*

Alkohol potentiella effekterna av hydroxizin.

### *Adrenalin*

Hydroxizin motverkar adrenalinets pressorverkan.

### *Fenytoin*

Hos råttor antagoniserade hydroxizin fenytoins krampstillande effekt.

### *Cimetidin*

Administrering av 600 mg cimetidin 2 gånger dagligen har visats öka serumkoncentrationen av hydroxizin med 36 % och minska maxkoncentrationen av metaboliten cetirizin med 20 %.

### *CYP2D6-substrat*

Hydroxizin är en hämmare av CYP2D6 (Ki: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) och kan, vid höga doser, orsaka läkemedelsinteraktioner med CYP2D6-substrat:

- betablockare (metoprolol, propafenon, timolol)
- SSRI-preparat (fluoxetin, fluvoxamin)
- antidepressiva (amitriptylin, klomipramin, desipramin, duloxetin, imipramin, paroxetin, venlafaxin)
- antipsykotika (aripiprazol, haloperidol, risperidon, tioridazin)
- kodein, dextrometorfan, flekainid, mexiletin, ondansetron, tamoxifen, tramadol

### *UDP-glukuronyltransferas och cytokrom P450*

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

### *CYP3A4/5-hämmare*

Hydroxizin metaboliseras av alkoholdehydrogenas och CYP3A4/5 och en ökning av hydroxizin-koncentrationen 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 inklusive atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir och tipranavir/ritonavir. Exempel på potenta hämmare av alkoholdehydrogenas är disulfiram och metronidazol. Ingen interaktion förväntas av hydroxizin på CYP3A4/5-substrat.

### *Thiaziddiuretika*

Samtidig användning av läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom thiaziddiuretika (hypokalemi), bör undvikas då dessa ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med hydroxizinhydroklorid saknas eller är begränsad. Hydroxizin passerar placentarriären, vilket kan leda till högre koncentrationer hos fostret än hos modern. Hos nyfödda, vilkas mödrar fick hydroxizinhydroklorid under graviditeten och/eller förlossningen, 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. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Hydroxyzine Orifarm är därför kontraindicerat under graviditet.

### Amning

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

### Fertilitet

Data saknas information om hydroxizinhydroklorids effekt på fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hydroxyzine Orifarm har måttlig till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska varnas om att deras förmåga att utföra aktiviteter som kräver mental uppmärksamhet eller fysisk koordination, så som att hantera maskiner eller framföra fordon, kan vara nedsatt.

## **4.8 Biverkningar**

Den vanligaste biverkningen av de sederande antihistaminerna är CNS-depression. Effekterna varierar från lätt dåsighet till djup sömn och omfattar trötthet, yrsel och försämrad koordination. Paradoxal stimulation kan tidvis förekomma, särskilt vid höga doser och hos barn och äldre. Om sederande effekter inträffar, kan de avta efter ett par dagars behandling. Andra vanliga biverkningar omfattar antikolinerg aktivitet, överkänslighetsreaktioner, huvudvärk, psykomotorisk nedsatthet och antimuskariner effekter.

### A Kliniska prövningar

Oral administrering av hydroxizinhydroklorid:

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

Biverkning	% biverkningar av hydroxizin	% biverkningar av 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 de biverkningar som rapporterats under tiden som produkten marknadsförts. Biverkningarna anges enligt MedDRAs systemorganklasser. Inom varje frekvensklass är biverkningarna angivna enligt fallande allvarlighetsgrad. Värderingen av biverkningarna baseras på följande frekvensklasser:

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).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkan
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Överkänslighet
	Mycket sällsynta	Anafylaktisk chock
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga	Agitation, förvirring



	Sällsynta	Desorientering, hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Aggression, depression, tics
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Sedering
	Mindre vanliga	Yrsel, sömnlöshet, tremor
	Sällsynta	Krampanfall, dyskinesi
	Ingen känd frekvens	Dystoni, parestesi, synkope
<i>Ögon:</i>	Sällsynta	Störningar i ackommodationsförmågan, dimsyn
	Ingen känd frekvens	Okulogyr kris
<i>Hjärtat</i>	Sällsynta	Hjärtstillestånd, ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi
	Ingen känd frekvens	QT-intervallsförlängning (se avsnitt 4.4), ventrikulära arytmier (t.ex. Torsade de Pointes)
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mycket sällsynta	Bronkospasmer
<i>Magtarmkanalen</i>	Mindre vanliga	Illamående
	Sällsynta	Förstoppning, kräkningar
	Ingen känd frekvens	Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Sällsynta	Ökning av transaminaser, alkalisk fosfatas, bilirubin och glutamyl
	Ingen känd frekvens	Hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Sällsynta	Pruritus, erytema utslag, makulopapulösa utslag, urtikaria, dermatit
	Mycket sällsynta	Angioödem, ökad svettning, fixt läkemedelsutslag, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom
	Ingen känd frekvens	Bullösa tillstånd t.ex. toxisk epidermal nekrolys, pemfigoid
<i>Njurar och urinvägar</i>	Sällsynta	Urinretention
	Ingen känd frekvens	Dysuri, enuresis
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mindre vanliga	Sjukdomskänsla, feber
	Ingen känd frekvens	Asteni, ödem
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Viktökning

Behandling med antipsykotiska läkemedel kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet och hjärtarytmier. 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 godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### *Toxicitet*

60–100 mg hydroxizinhydroklorid som gavs till ett 2-årigt barn gav ingen till lindrig intoxikation och 300 mg hydroxizin som gavs till ett 2-årigt barn gav allvarlig intoxikation. 1–1,5 g hydroxizin som givits till vuxna gav lindrig intoxikation. 1,5–2,5 g hydroxizinhydroklorid givet till vuxna gav måttlig intoxikation.

### *Symtom*

Symtom som observerats efter en stor hydroxizinhydrokloridöverdos har huvudsakligen förknippats med kraftiga antikolinergiska effekter, CNS-depression eller paradoxal CNS-stimulering. Symtomen innefattar illamående, kräkningar, takykardi, pyrexia, sömnhet, påverkad pupillreflex, tremor, förvirring eller hallucinationer. Dessa effekter kan följas av sänkt medvetandegrad, andningsdepression, kramper, hypotoni eller hjärtarytmier inklusive bradykardi. Koma, kardiovaskulär kollaps och andningsdepression kan inträffa. QT-intervallförlängning och fall av allvarliga arytmier med dödlig utgång har beskrivits vid överdosering av neuroleptika.

### *Behandling*

Symtomatisk och understödjande behandling. Ventrikeltömning med endotrakeal intubering kan genomföras, om en kliniskt signifikant mängd läkemedel har intagits. Aktivt kol bör övervägas, dock finns enbart begränsad data som stödjer effekten. 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. Det är tveksamt om hemodialys eller peritoneal dialys har något värde.

Det finns ingen specifik antidot. Enligt litteraturen kan en terapeutisk dos med fysostigmin medföra allvarliga, livshotande antikolinergiska effekter som är svårbehandlade och som inte svarar på andra ämnen. Fysostigmin bör inte användas till att hålla en patient vaken. Om cykliska antidepressiva har intagits kan administrering av fysostigmin leda till kramper och hjärtstillestånd. Fysostigmin ska också undvikas av patienter med rubbningar i retledningssystemet.

Patienter med förändringar i mental status ska undersökas för att avgöra samtidigt intag av andra läkemedel, droger eller alkohol och ska vid behov behandlas med syre, naloxon, glukos och tiamin. Noradrenalin eller metaraminol bör administreras då behov av ett blodtrycksstimulerande medel föreligger. Ge inte adrenalin.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoleptika, anxiolytika, difenylmetanderivater, ATC-kod: N05BB01

Den aktiva substansen, hydroxizinhydroklorid, är ett difenylmetanederivat, som inte tillhör till samma kemiska grupp som fenotiaziner, reserpin, meprobamat och benzodiazepiner.

Hydroxizinhydroklorid är en snabbt verkande H<sub>1</sub>-receptorantagonist med kraftiga klådhämmande och anti-allergiska egenskaper. Effekt nås efter ca 1 timme och kvarstår minst 24 timmar.

Hydroxizinhydroklorid 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. Hydroxizinhydroklorid har också antikolinerg, spasmolytisk och adrenolytisk verkan.

#### Verkningsmekanism

Hydroxizinhydroklorid är inte ett kortikalt dämpande medel, men dess effekt kan ha sin grund i CNS-suppression av aktivitet i vissa subkortikala nyckelområden.

#### Farmakodynamisk effekt, klinisk effekt och säkerhet

Hydroxizinhydroklorid har i studier visat antihistamina och bronkdilaterande effekter, vilka har bekräftats kliniskt. Därutöver har en antiemetisk effekt påvisats i både apomorfin- och veriloidtest. Farmakologiska och kliniska studier indikerar att terapeutiska doser av hydroxizinhydroklorid inte ökar gastrisk sekretion eller surhetsgrad och i de flesta fall ger en mild antisekretorisk fördel. Det har visats att nässelfeber och rodnad, hos friska frivilliga vuxna och barn, minskar om huden först injiceras med histamin eller antigener. Hydroxizinhydroklorid har också visats effektiv för att minska klåda vid olika typer av urtikaria, eksem och dermatit.

Vid leversvikt kan effekterna av en dos antihistamin kvarstå upp till 96 timmar efter administrering.

EKG-studier som utförts på friska frivilliga har visat att läkemedlet har en anxiolytisk-sedativ profil. En anxiolytisk effekt har bekräftats i olika klassiska psykometriska test. Polygrafiska sömnstudier på patienter som led av ångest och sömnlöshet visade att den totala sömndurationen ökade, den totala tiden av nattliga uppvaknanden minskade och insomningstiden reducerades efter både en engångsdos á 50 mg och vid upprepad dosering. Muskelspänningar visades minska hos överängsliga patienter vid användning av en daglig dos om 3 x 50 mg. Det observerades ingen minnespåverkan. Patienter med ångest visade inga abstinenssymptom efter 4 veckors behandling.

#### Pediatrisk population

De farmakokinetiska och antipruritiska effekterna av hydroxizinhydroklorid studerades hos 12 barn, (genomsnittsålder 6,1±4,6 år) med svår atopisk dermatit, som fick varsin oral engångsdos på 0,7 mg/kg. Från 1 till 24 timmar efter administrering av dosen, var pruritus betydligt dämpad, från 2 till 12 timmar var dämpningen större än 85 %. Den potenta klådstillande effekten kvarstår även när serumkoncentrationen av den aktiva substansen är låg (enbart 10 % av maximal nivå uppnådd). Hos barn verkar de biologiska effekterna av hydroxizinhydroklorid vara betydligt mer varaktiga än vad som kunde förväntas utifrån halveringstid.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Hydroxizinhydroklorid absorberas snabbt från mag-tarmkanalen. Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) uppnås omkring 2 timmar ( $t_{max}$ ) efter oral administrering. Efter engångsdoser om 25 mg och 50 mg till vuxna är  $C_{max}$  vanligen 30 respektive 70 ng/ml. Hastighet och omfattning av exponering av hydroxizinhydroklorid är ungefär desamma om det ges som tablett eller sirap. Efter upprepad dosering en gång dagligen ökar koncentrationen omkring 30 %. Oral biotillgänglighet av hydroxizinhydroklorid jämfört med intramuskulär (IM) administrering är cirka 80 %.

#### Distribution

Hydroxizinhydroklorid distribueras i stor omfattning i kroppen och är generellt mer koncentrerat i vävnader än i plasma. Den skenbara distributionsvolymen är 7-16 l/kg hos vuxna.

Hydroxizinhydroklorid tas upp i huden efter oral administrering. Hudkoncentrationerna av hydroxizin är högre än serumkoncentrationerna efter både endos- och flerdosadministrering.

Hydroxizinhydroklorid passerar placentabarriären, vilket kan leda till högre koncentrationer hos fostret än hos modern.

#### Metabolism

Hydroxizinhydroklorid metaboliseras i hög grad. Bildandet av huvudmetaboliten cetirizin, en karboxylsyra (cirka 45 % av oral dos), medieras av alkoholdehydrogenas. Denna metabolit har betydande perifera H<sub>1</sub>-antagonistegenskaper. Till andra identifierade metaboliter hör 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 cirka 14 timmar (7-20 h). Halveringstiden för huvudmetaboliten cetirizin är hos vuxna ungefär 10 timmar. Plasmaclearance (CL/F) beräknad efter en oral dos är enligt studier 13 ml/min/kg. Endast 0,8 % av dosen utsöndras i oförändrad form i urinen efter en oral dos. Cetirizin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form i urinen (25 % av en oral dos av hydroxizinhydroklorid).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

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

##### *Pediatrik population*

Hydroxizins farmakokinetik utvärderades hos 12 barn (6,1 ± 4,6 år; 22,0 ± 12,0 kg) efter en oral dos på 0,7 mg/kg. Oralt plasmaclearance per kg var cirka 2,5 gånger högre än hos vuxna. Halveringstiden var kortare än hos vuxna. Den var cirka 4 timmar hos 1-åriga spädbarn och 11 timmar hos 14-åriga ungdomar och ökar med åldern. Doseringen ska anpassas till barn (se avsnitt 4.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion sekundärt till primär biliär cirros var plasmaclearance (CL/F) cirka 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 hydroxizinhydroklorid 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 hydroxizinhydroklorid, bör dygnsdosen av hydroxizinhydroklorid reduceras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Administrering av 50 mg/kg hydroxizinhydroklorid till råttor och kanin visade på missbildningar och missfall av foster.

Hydroxizinhydroklorid 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. Hydroxizinhydroklorid hade en hämmande effekt på kaliumflödet ( $I_{Kr}$ ) i humana hERG-relaterade genkanaler uttryckta i däggdjursceller med en IC50 på 0,62  $\mu$ M, vilket är mellan 10 och 60 gånger högre än terapeutiska koncentrationer. Vidare är de koncentrationer av hydroxizinhydroklorid som behövs för att påverka hjärtats elektrofysiologi 10-100 gånger högre än de som behövs för att blockera  $H_1$ - och  $5HT_2$ -receptorer. Hos obundna, ej sövda hundar som monitorerats med telemetri, gav hydroxizinhydroklorid och dess enantiomerer liknande kardiovaskulära profiler, om än med några mindre skillnader. I en första telemetrisk studie på hund så gav hydroxizinhydroklorid (21 mg/kg oralt) en något ökad hjärtfrekvens och förkortade PR och QT-intervall. Ingen effekt på QRS- och QTc-intervall observerades och det är därmed inte sannolikt att dessa mindre förändringar är av klinisk relevans vid normala terapeutiska doser.

Liknande effekter på hjärtfrekvens och PR-intervall har observerats i en annan telemetrisk studie på hund, där det bekräftades att en engångsdos av hydroxizinhydroklorid på upp till 36 mg/kg inte hade någon effekt på QTc-intervallet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Kärna:*

Laktosmonohydrat, trikalciumfosfat, pregelatiniserad stärkelse, natriumlaurilsulfat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

*Filmdragering:*

Makrogol, hypromellos, titandioxid (E171).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminiumblistor: 25, 100 tabletter

HDPE-behållare med ett lock av polypropen: 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S

Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32633

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.05.2022