

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Hydroxyzine Medical Valley 10 mg filmuhúðaðar töflur
Hydroxyzine Medical Valley 25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

10 mg töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af hýdroxýzínhýdróklóríði
25 mg töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af hýdroxýzínhýdróklóríði

Hjálparefni með þekkta verkun

10 mg töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 56 mg af laktósaeinhýdrati.
25 mg töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 140 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

10 mg töflur: Hvítar eða beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar 5,50 mm töflur, sléttar á báðum hliðum.

25 mg töflur: Hvítar eða beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar 8,00 mm töflur, með deiliskoru á annarri hliðinni og slétt á hinn hliðinni.

Deiliskoran á 25 mg töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðhöndlun kvíðaeinkenna hjá fullorðnum.

Meðhöndlun einkenna ofsakláða og kláða.

Hydroxyzine Medical Valley er ætlað fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Stilla skal skammta Hydroxyzine Medical Valley samkvæmt þörfum hvers einstaklings og nota skal minnsta virka skammt í eins skamman tíma og mögulegt er.

Þar sem ekki er hægt að skipta 10 mg og 25 mg töflunum í jafna skammta skal gefa aðra styrkleika og lyfjaform sem innihalda hýdroxýzín ef þörf er á minni skömmtum en 10 mg eða ef þörf er á 12,5 mg skammti.

Ofsakláði og kláði

Fullorðnir og unglíngar (≥12 ára, >40 kg): Upphafsskammtur: 25-50 mg að kvöldi.

Börn (≥ 6 -11 ára, ≤ 40 kg): 10-25 mg að kvöldi.

Meðferð við einkennum kvíða hjá fullorðnum

Fullorðnir:

10-50 mg (skipt í 2-3 staka skammta á dag), að hámarki 100 mg á sólarhring.

Allar ábendingar

Hjá fullorðnum og börnum sem veiga 40 kg eða meira er hámarksskammtur 100 mg á dag.

Hámarksskammtur hjá börnum sem veiga allt að 40 kg er 2 mg/kg/dag.

Lyfjameðferð við kvíða og óróa skal ávallt vera stuðningsmeðferð. Ef þess er kostur á sami lækni að hefja, hafa eftirlit með og ljúka meðferðinni.

Skammtaaðlögun

Aðlaga skal skammtinn innan ráðlagðs skammtabils og í samræmi við svörun sjúklings við meðferðinni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hjá öldruðum er ráðlagt að byrja meðferðina með helmingi af ráðlögðum skammti vegna lengri verkunartíma. Velja skal eins lítinn skammt og mögulegt er við meðferð aldraðra. Hjá öldruðum er hámarksskammtur 50 mg á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Minnka skal skammta hjá sjúklingum með miðlungsmikla til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Sjá töflu hér fyrir neðan og aðlagið skammta eins og þar er tilgreint.

Hópur	Áætlaður gauksúnaðhraði (ml/mín)	Hlutfall af ráðlögðum skammti
Væg skerðing á nýrnastarfsemi	60 - < 90	100%
Miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi	30 - < 60	50%
Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi	15 - < 30	25%
Nýrnabilun á lokastigi	< 15	25% 3 sinnum í viku

Skammtaminnkun er ætluð til að forðast of mikla útsetningu fyrir kláðastillandi umbrotsefninu cetirizíni. Skammtaminnkun getur haft áhrif á kvíðastillandi verkun hýdroxísíns. Mælt er með einstaklingsmati eftir skammtaminnkun.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi og íhuga notkun minni skammta.

Lyfjagjöf

Gleypa skal filmuhúðuðu töflurnar með nægilegu magni af vatni. Taka má filmuhúðuðu töflurnar með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, cetirizíni, öðrum píperazín afleiðum, amínófyllíni eða etýlendíamíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Porfýría

- Sjúklingar með þekkta áunna eða meðfædda lengingu QT-bils.
- Sjúklingar með þekkta áhættuþætti lengingar QT-bils, þ.m.t. þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, verulegt ójafnvægi á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun), fjölskyldusögu um skyndilegan hjartadauða, markverðan hægslátt, samhliða notkun með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bilið og/eða valdið *Torsade de Pointes* (sjá kafla 4.4 og 4.5).
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við notkun Hydroxyzine Medical Valley hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá krampa.

Ung börn eru í meiri hættu á að fá aukaverkanir sem tengjast miðtaugakerfinu (sjá kafla 4.8). Oftar hefur verið greint frá krampaköstum hjá börnum en fullorðnum.

Vegna mögulegra andkólínvirkra áhrifa skal gæta varúðar við meðhöndlun:

- aldraðra
- sjúklinga með gláku
- þvagteppu
- minnkaðra hreyfinga í meltingarvegi
- vöðvaslensfárs
- vitglapa

Áhrif á hjarta og æðakerfi

Hýdroxýzín hefur verið tengt við lengingu QT-bils á hjartalínuriti. Við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins hafa komið fram tilvik lengingar QT-bils og *torsade de pointes* hjá sjúklingum sem tóku hýdroxýzín. Flestir þessara sjúklinga höfðu aðra áhættuþætti, ójafnvægi á blóðsöltum og samhliða meðferð sem getur hafa haft áhrif (sjá kafla 4.8).

Nota á minnsta virka skammt af hýdroxýzíni og í eins stuttan tíma og mögulegt er.

Stöðva á meðferð með hýdroxýzíni ef ummerki eða einkenni koma fram sem geta tengst taktrufun og eiga sjúklingar að leita lækniástoðar tafarlaust. Sjúklingum skal ráðlagt að greina tafarlaust frá öllum einkennum frá hjarta.

Áhrif á heilæðar

Um það bil þreföld aukning tilvika sem tengjast heilæðum hefur komið fram í slembiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á ákveðnum ódæmigerðum sefandi lyfjum hjá sjúklingum með vitglöp. Verkunarmáti að baki þessari áhættuaukningu er ekki þekktur. Ekki er hægt að útiloka að aukin hættu eigi einnig við um önnur geðrofslyf, aðra sjúklingahópa eða hýdroxýzín. Því skal gæta varúðar þegar hýdroxýzín er gefið sjúklingum með áhættuþætti fyrir heilaslagi.

Aldraðir

Notkun hýdroxýzíns hjá öldruðum er ekki ráðlögð vegna minnkaðs brotthvarfs hýdroxýzíns hjá þessum hópi borið saman við fullorðna og aukinnar hættu á aukaverkunum (t.d. andkólínvirkum áhrifum) (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Við notkun hjá öldruðum sjúklingum er ráðlagt að hefja meðferðina með helmingi af ráðlögðum skammti vegna lengri verkunartíma (sjá kafla 4.2.).

Minnka á skammta Hydroxyzine Medical Valley hjá sjúklingum með skerta lifrarástærsemi og sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnarástærsemi (sjá kafla 4.2). Gæta skal sérstakrar varúðar við aðlögun skammta hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi þar sem takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun.

Munnþurrkur getur komið fram við stóra skammta og þess vegna verður að upplýsa sjúklinga um þessa hættu og nauðsyn góðrar munn- og tannhirðu meðan á meðferð með hýdroxýzín-hýdróklóríði stendur.

Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærðir ef Hydroxyzine Medical Valley er gefið samhliða öðrum lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið eða lyfjum með andkólínvirk áhrif (sjá kafla 4.5).

Varast skal neyslu áfengis samhliða notkun Hydroxyzine Medical Valley (sjá kafla 4.5).

Gera skal hlé á meðferð að minnsta kosti 5 dögum fyrir ofnæmispróf eða auðreitniprof á berkjum með metakólíni, til þess að koma í veg fyrir áhrif á rannsóknarniðurstöður (sjá kafla 4.5).

Sammælast skal við sjúklinginn um meðferðarlengd og segja sjúklingi frá aukaverkunum sem algengastar eru í byrjun meðferðar.

Laktósi

Hydroxyzine Medical Valley inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samsetningar sem ekki má nota

Notkun hýdroxýzín samhliða lyfjum sem vitað er að geta lengt QT-bil og/eða kallað fram *Torsade de pointes* t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopýramíð) og flokki III (t.d. amíódarón, sótalól), sum andhistamín, sum geðrofslyf (t.d. haloperidól), sum þunglyndislyf (t.d. cítalópram, escítalópram), sum malaríulyf (t.d. meflóquin), sum sýklalyf (t.d. erýtromycín, levofloxacin, moxifloxacín), sum sveppalyf (t.d. pentamidín), sum meltingarlyf (t.d. prucalopríð), sum lyf sem notuð eru við krabbameini (t.d. toremífen, vandetaníb), methadón, eykur hættu á hjartsláttartruflunum. Þess vegna á ekki að nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).

Samsetningar sem ekki er mælt með

Betahistín og kólnesterasahemlar

Hýdroxýzín hamlar áhrifum betahistíns og kólnesterasahemla.

Ofnæmispróf

Gera skal hlé á meðferð að minnsta kosti 5 dögum fyrir ofnæmispróf eða auðreitniprof á berkjum með metakólíni, til þess að koma í veg fyrir áhrif á rannsóknarniðurstöður.

MAO-hemlar

Forðast skal samhliða meðferð með hýdroxýzín og mónóoxýdasahemlum.

Samsetningar þar sem gæta þarf varúðar

Lyf sem geta valdið hægtakti og blóðkalíumlækkun

Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem geta valdið hægslætti og blóðkalíumlækkun.

Lyf sem bæla miðtaugakerfið

Upplýsa skal sjúklinga um það að hýdroxýzín getur aukið áhrif lyfja sem bæla miðtaugakerfið eða virkra efna með andkólínvirk áhrif. Aðlaga skal skammta fyrir hvern sjúkling.

Áfengi

Áfengi eykur áhrif hýdroxýzín.

Címetidín

Komið hefur í ljós að címetidín 600 mg tvisvar á sólarhring hækkar sermisþéttni hýdroxýzíns um 36% og lækkar hámarksþéttni umbrotsefnisins cetirizíns um 20%.

CYP2D6 hvarfefni

Hýdoxýzín hamlar CYP2D6 (Ki: 3,9 µM: 1,7 µg/ml) og getur í stórum skömmtum valdið milliverkun við CYP2D6-hvarfefni;

- betablokka (metóprólól, própafenon, tímólól),
- þunglyndislyf (amitryptilín, klómipramín, desipramín, duloxetín, imipramín, paroxetín), venlafaxín)
- geðrofslyf (aripíprazol, halóperidól, risperidón, tioridazín)
- kódein, dextrómetorfan, flekainíð, mexiletín, ondansetrón, tamoxifen, tramadol

UDP-glúkúrónýltransferasi og cýtókróm P450

Ólíklegt er að hýdroxýzín dragi úr umbrotum lyfja sem eru hvarfefni cýtókróm P450 2C9, 2C19 og 3A4 og jafnframt UDP-glúkúrónýltransferasa ísóforms.

CYP 3A4/5 hemlar

Hýdroxýzín umbrotnar fyrir tilstilli alkóhóldehýdrogenasa og CYP3A4/5 og búast má við aukinni þéttni hýdroxýzíns í plasma þegar það er gefið samtímis lyfjum sem vitað er að eru öflugir hemlar á þessi ensím. Dæmi um öfluga hemla á CYP3A4/5 eru telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentól, ketókonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol og ákveðnir HIV-prótesahemlar, þ.m.t. atazanavír, indinavír, nefinavír, ritonavír, saquinavír, lopinavír/ritonavír, saquinavír/ritonavír, og tipranavir/ritonavir og dæmi um öfluga hemla alkóhóldehýdrogenasa eru dísulífram og metrónidazol. Ekki er búist við neinum milliverkunum hýdroxýzíns við CYP3A4/5-hvarfefni.

Tíazíð þvagræsilyf

Forðast skal samhliða notkun virkra efna sem gætu valdið truflunum á blóðsaltajafnvægi, svo sem tíazíð þvagræsilyfja (blóðkalíumlækkun) þar sem slíkt eykur hættu á alvarlegri hjartsláttartruflunum (sjá einnig kafla 4.4.)

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Notkun Hydroxyzine Medical Valley á meðgöngu er fráþending.

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hýdroxýzínhýdroklóríðs hjá þunguðum konum. Hýdroxýzín fer yfir fylgju sem getur leitt til hærri þéttni hjá fóstri en móður. Eftirfarandi áhrif komu fram strax eða nokkrum klukkustundum eftir fæðingu hjá nýburum mæðra sem fengu hýdroxýzínhýdroklóríð á meðgöngu og/eða við fæðingu: slekja, hreyfitruflanir, þ.m.t. utanstrýtueinkenni, vöðvakippir, bæling miðtaugakerfis, súrefnisskortur nýbura eða þvagteppa. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Hætta skal brjóstgjöf ef þörf er á meðferð með Hydroxyzine Medical Valley.

Cetirizín, aðalumbrotsefni hýdroxýzíns skilst út í brjóstamjólk. Þó að ekki hafi verið gerðar formlegar rannsóknir á útskilnaði hýdroxýzíns í brjóstamjólk hjá mæðrum með börn á brjósti, hefur verið sýnt fram á alvarlegar aukaverkanir hjá nýburum/ungabörnum sem voru á brjósti hjá mæðrum á meðferð með hýdroxýzíni. Þess vegna mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota hýdroxýzín.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir varðandi áhrif hýdroxýzínhýdroklóríðs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hydroxyzine Medical Valley hefur að miðlungi til mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við því að hæfni þeirra til verka sem krefjast árvekni og samhæfingar hreyfinga svo sem notkun véla eða akstur getur verið skert. Forðast skal notkun Hydroxyzine Medical Valley samhliða áfengi eða róandi lyfjum þar sem slíkt eykur þessi áhrif.

4.8 Aukaverkanir

Algengasta aukaverkun slævandi andhistamína er bæling miðtaugakerfis eða þversagnakennd örvun miðtaugakerfis. Aðrar algengar aukaverkanir eru m.a. andkólínvirk áhrif og ofnæmisviðbrögð.

A Klínískar rannsóknir

Hýdroxýzínhýdróklóríð til inntöku:

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með lyfleysu í að minnsta kosti 1% tíðni hjá þeim sem fengu hýdroxýzínhýdróklóríð. Þátttakendur í rannsóknunum voru 735 sjúklingar sem fengu hýdroxýzín í allt að 50 mg skömmtum á dag og 630 sjúklingar sem fengu lyfleysu.

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana í hópnum sem fékk hýdroxýzín (%)	Tíðni aukaverkana í hópnum sem fékk lyfleysu (%)
Syfja	13,74	2,70
Höfuðverkur	1,63	1,90
Þreyta	1,36	0,63
Munnþurrkur	1,22	0,63

B Reynsla eftir markaðssetningu

Taflan hér fyrir neðan sýnir, eftir líffæraflokki og tíðni, aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins.

Mat aukaverkana er byggt á eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Blóð og eitlar:

Tíðni ekki þekkt: Blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi:

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð

Koma örsjaldan fyrir: Bráðaofnæmis

Geðræn vandamál:

Sjaldgæfar: Æsingur, ringlun

Mjög sjaldgæfar: Vistarfíring, ofskynjanir

Tíðni ekki þekkt: Árásarhneigð, þunglyndi, vöðvakippir

Taugakerfi:

Algengar: Slæving

Sjaldgæfar: Sundl, svefnleysi, skjálfti

Mjög sjaldgæfar: Krampar, hreyfitruflanir

Tíðni ekki þekkt: Truflun á vöðvaspennu, breyting á húðskyni, yfirlíð

Augu:

Mjög sjaldgæfar: Sjónstillingartruflanir, þokusýn
Tíðni ekki þekkt: Augnvöðvakreppa

Hjarta:

Mjög sjaldgæfar: Hjartastopp, sleglatif, sleglahraðtaktur
Tíðni ekki þekkt: Lenging QT-bils (sjá kafla 4.4), sleglataktruflanir (t.d. *Torsade de pointes*)

Æðar:

Mjög sjaldgæfar: Lágþrýstingur

Öndunarferi, brjósthól og miðmæti:

Koma örsjaldan fyrir: Berkjukrampi

Meltingarferi:

Sjaldgæfar: Ógleði

Mjög sjaldgæfar: Hægðatregða, uppköst

Tíðni ekki þekkt: Niðurgangur

Lifur og gall:

Mjög sjaldgæfar: Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga

Húð og undirhúð:

Mjög sjaldgæfar: Kláði, roðapöt, dröfnuörðuútbrot, ofsakláði, húðbólga

Koma örsjaldan fyrir: Ofnæmisbjúgur, aukin svitamyndun, staðbundin lyfjaútbrot, bráður útbreiddur graftarbóluroði, regnbogaróðasótt, Steven-Johnson heilkenni

Tíðni ekki þekkt: Blöðrumyndun t.d. eitrunardrep í húðþekju, blöðrusóttarlíki

Nýru og þvaggæri:

Mjög sjaldgæfar: Þvagteppa

Tíðni ekki þekkt: Sárauki við þvaglát, ósjálfráð þvaglát

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Sjaldgæfar: Lasleiki, hiti

Tíðni ekki þekkt: Þróttleysi, bjúgur

Rannsóknaniðurstöður:

Tíðni ekki þekkt: Þyngdaraukning

Meðferð með sefandi lyfjum getur valdið lengingu á QT-bili og hjartsláttaróreglu. Við meðferð með slíkum lyfjum hefur verið greint frá tilvikum skyndidauða sem hugsanlega má rekja til hjarta (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Eiturverkanir

Útsetning fyrir 60-100 mg hjá 2 ára barni olli engum til vægum eiturverkunum og útsetning fyrir 300 mg hjá 2 ára barni olli alvarlegum eiturverkunum.

Útsetning fyrir 1-1,5 g hjá fullorðnum olli vægum eiturverkunum. Útsetning fyrir 1,5-2,5 g hjá fullorðnum olli miðlungsmiklum eiturverkunum.

Einkenni

Einkenni, sem komið hafa í ljós eftir umtalsverða ofskömmun, tengjast aðallega bælingu miðtaugakerfisins eða mótsagnakenndri (paradoxical) örvandi verkun á miðtaugakerfið. Einkennin eru m.a. ógleði, uppköst, hraðsláttur, hiti, syfja, truflanir á viðbrögðum sjáaldurs, skjálfti, ringlun eða ofskynjanir. Þessum áhrifum getur fylgt skert meðvitund, öndunarþægling, krampar, lágur blóðþrýstingur eða takttruflun þar á meðal hægtaktur. Djúp dá og hjartabilun geta komið fyrir. Eftir ofskömmun sefandi lyfja hefur verið greint frá lengingu QT-bils og banvænum tilvikum hjartsláttaróreglu.

Meðhöndlun

Meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Hægt er að framkvæma magatæmingu með barkaþræðingu eða notast við lyfjakol. Ekki er til sérstakt mótiefni. Hafa skal náið eftirlit með öndunarvegum, öndun og blóðrás, þ.m.t. með hjartasíríta og nægilegt súrefni þarf að vera aðgengilegt. Fylgjast á með hjartastarfsemi og blóðþrýstingi þar til sjúklingurinn hefur verið einkennalaus í 24 klukkustundir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, róandi og kvíðastillandi lyf, dífenýlmetan afleiður, ATC-flokkur: N05BB01.

Hýdroxýzín er skjótvirkur H₁-viðtakablokki með öflugan verkun við kláða og ofnæmi. Verkun næst eftir u.þ.b. 1 klst. og viðhelst í að minnsta kosti 24 klst.

Hýdroxýzín hefur einnig róandi verkun sem er vegna áhrifa þess á kjarna dreifkjarnanets (formatio reticularis). Verkun byrjar að koma í ljós eftir u.þ.b. 15 mínútur og viðhelst í u.þ.b. 12 klst.

Hýdroxýzín hefur einnig andkólnvirkni, krampaleysandi verkun og andadrenvirkni. Meðferðarsvið háþyrðis er breitt og það veldur ekki lyfjaánetjun.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Hýdroxýzín-hýdroklóríð frásogast hratt úr meltingarvegi. Sýnt hefur verið fram á að hámarksþéttni í plasma (C_{max}) næst u.þ.b. 2 klst. (t_{max}) eftir inntöku. Eftir gjöf staks 25 mg og 50 mg skammts hjá fullorðnum er C_{max} venjulega annars vegar 30 ng/ml og hins vegar 70 ng/ml. Hraði og umfang útsetningar fyrir háþyrðis-hýdroklóríði er u.þ.b. það sama hvort sem notaðar eru töflur eða mixtúra.

Eftir endurtekna skömmun einu sinni á sólarhring eykst þéttin um 30%. Aðgengi háþyrðis-hýdroklóríðs eftir inntöku samanborið við gjöf í vöðva er u.þ.b. 80%.

Dreifing

Dreifing háþyrðis-hýdroklóríðs er víðtæk í líkamanum og almennt meiri þéttin í vefjum en í plasma. Sýnilegt dreifingarrúmmál er 7-16 l/kg hjá fullorðnum. Eftir inntöku verður upptaka háþyrðis-hýdroklóríðs í húð. Þéttin háþyrðis í húð er hærri en sermiþéttin, bæði eftir töku staks skammts og endurtekna skammta.

Hýdroxýzín-hýdroklóríð fer yfir fylgjuþröskuld og blóð-heilaþröskuld sem leiðir til hærri þéttin hjá fósturi en móður.

Umbrot

Hýdroxýzín-hýdroklóríð umbrotnar í miklum mæli. Myndun aðalumbrotsefnisins cetirizíns, sem er karboxýlsýra (u.þ.b. 45% af skammti sem tekinn er inn), verður fyrir tilstilli alkóhólhýdrogenasa. Þetta umbrotsefni hefur þýðingarmikla blokkandi eiginleika á útlæga H₁-viðtaka. Önnur umbrotsefni sem

greinast eru m.a. N-alkýlsvipt og O-alkýlsvipt umbrotsefni með 59 klst. helmingunartíma í plasma. Þessum umbrotsleiðum er aðallega miðlað af CYP3A4/5.

Brotthvarf

Helmingunartími hýdroxýzíns hjá fullorðnum er u.þ.b. 14 klst. (7-20 klst.). Helmingunartími aðalumbrotsefnisins, cetirizíns, hjá fullorðnum er u.þ.b. 10 klst. Reiknuð plasmaúthreinsun (Cl/F) samkvæmt rannsóknum á skammti til inntöku er 13 ml/mín/kg. Einungis 0,8% af skammti skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Cetirizín skilst aðallega út á óbreyttu formi í þvagi (25% af skammti hýdroxýzínhýdróklóríðs sem tekinn er inn).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahlvörf hýdroxýzíns voru rannsökuð hjá 9 heilbrigðum rannsóknarþátttakendum ($69,5 \pm 3,7$ ár) eftir inntöku staks skammts sem var 0,7 mg/kg. Helmingunartími hýdroxýzíns lengdist í 29 klst. og sýnilegt dreifingarrúmmál jókst í 22,5 l/kg. Ráðlagt er að minnka sólarhringsskammt hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn

Lyfjahlvörf hýdroxýzíns voru metin hjá 12 börnum ($6,1 \pm 4,6$ ár; $22,0 \pm 12,0$ kg) eftir inntöku staks 0,7 mg/kg skammts. Plasmaúthreinsun eftir inntöku á hvert kg var u.þ.b. 2,5 sinnum hærrí en hjá fullorðnum.

Helmingunatíminn var styttri en hjá fullorðnum. Hann var u.þ.b. 4 klst. hjá börnum sem voru 1 árs og 11 klst. hjá börnum sem voru 14 ára og lengdist eftir því sem börnin voru eldri. Aðlaga skal skammt hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá þátttakendum í rannsóknum með skerta lifrarstarfsemi sem var afleiðing frumkominnar gallskorpulifrar (biliary cirrhosis) var plasmaúthreinsun (Cl/F) u.þ.b. 66% af úthreinsun hjá heilbrigðum þátttakendum í rannsóknum. Helmingunartími lengdist í 37 klst. og sermisþéttni karboxýlsýruumbrotsefnisins cetirizíns var hærrí en hjá ungum sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf hýdroxýzíns voru rannsökuð hjá 8 þátttakendum sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 24 ± 7 ml/mín). Útsetning (AUC) fyrir hýdroxýzínhýdróklóríði breyttist ekki í þýðingarmiklu mæli en útsetning fyrir karboxýlsýruumbrotsefninu cetirizíni jókst u.þ.b. fimmfalt. Skilun er ekki árangursrík leið til úthreinsunar þessa umbrotsefnis. Til þess að komast hjá verulegri uppsöfnun cetirizíns eftir endurtekna skammta af hýdroxýzíni, skal minnka sólarhringsskammt af hýdroxýzíni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá rottum og kaninum sást vansköpun og fósturlát við 50 mg/kg skammta af hýdroxýzíni.

Í einangruðum Purkinjeþráðum úr hundum juku 3 μ M af hýdroxýzínhýdróklóríði tímalengd hrifspennu, sem bendir til milliverkana m.t.t. kalíumganga sem taka þátt í endurskautunarfasanum. Við hærrí þéttni, 30 μ M, varð tímalengd hrifspennu áberandi styttri, sem bendir til hugsanlegrar milliverkunar m.t.t. kalsíum- og/eða natriúmflæðisins. Hýdroxýzínhýdróklóríð hafði í för með sér hömlun á kalíumflæði (I_{Kr}) um hERG-göng tjáð í spendýrafrumum, við IC 50 sem var 0,62 μ M, sem er þéttni á bilinu 10-60 sinnum hærrí en meðferðarþéttni. Hýdroxýzínhýdróklóríðþéttni sem þarf til að hafa áhrif á raflífeðlisfræði hjartans er 10-100 sinnum hærrí en þarf til að blokka H₁- og 5-HT₂-viðtaka. Hjá óbundnum hundum, sem ekki voru svæfðir, sem voru undir eftirliti með hjartalínuriti með fjarmælingum (telemetri), hafði hýdroxýzínhýdróklóríð og handhverfur þess svipuð áhrif á hjarta- og æðakerfi, en þó var minni háttar mismunur þar á. Í fyrstu fjarmælingarannsókninni á hundum jók hýdroxýzín (21 mg/kg til inntöku) hjartsláttartíðni örlítið og stytta PR- og QT-bil. Engin áhrif komu

fram á QRS- og QTc-bil og því er ekki líklegt að þessar minni háttar breytingar hafi klíniska þýðingu við venjulega meðferðarskammta.

Svipuð áhrif á hjartsláttartíðni og PR-bil komu fram í annarri rannsókn með fjarmælingum hjá hundum, þar sem staðfest var að hýdroxýzínhydróklóríð í stökum skammti sem var allt að 36 mg/kg hafði engin áhrif á QTc-bilið.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeynhýdrat

Kalsíumfosfat (E341)

Forhleypt sterkja

Natríum lárýlsúlfat (E487)

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Magnesíum sterat (E470b)

Filmuhúð

Títan tvíoxíð (E171)

Hýdroxýprópýlmetýlsellulósi

Macrogol 400

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningastærðir með 25 eða 100 filmuhúðaðar töflur, pakkað í hvítar PVC/PVdC-ál þynnur, sem eru í ytri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Hydroxyzine Medical Valley 10 mg IS/1/21/080/01

Hydroxyzine Medical Valley 25 mg IS/1/21/080/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. október 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. nóvember 2023.