FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxyzin Bluefish 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Hydroxyzindihydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 55 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis fast weiße, längliche, bikonvexe Filmtablette mit den Maßen 10,0 mm x 4,0 mm und einer Bruchrille auf beiden Seiten

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen.
Symptomatische Behandlung von Pruritus im Zusammenhang mit Urtikaria bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (≥5-11 Jahre).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Hydroxyzin Bluefish ist in der niedrigsten wirksamen Dosis und für den kürzest möglichen Zeitraum anzuwenden.

Da die 25 mg Tabletten nicht in zwei gleiche Dosen geteilt werden können, müssen, falls nötig, andere geeignete Stärken und Darreichungsformen von Hydroxyzin für niedrigere Dosierungen verwendet werden.

Symptomatische Behandlung von Angstzuständen:
Erwachsene: 10-50 mg, aufgeteilt in zwei bis drei Dosen.
Bei Erwachsenen beträgt die maximale Dosis 100 mg pro Tag.

Die medikamentöse Behandlung von Angstzuständen sollte immer als adjuvante Therapie erfolgen. Soweit möglich, sollte die Behandlung durch denselben Arzt eingeleitet, überwacht und beendet werden.

Symptomatische Behandlung von Pruritus im Zusammenhang mit Urtikaria:
Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre):
25-50 mg am Abend oder in getrennten Dosen über den Tag verteilt.
Bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr beträgt die maximale Dosis 100 mg/Tag.

Kinder ≥5-11 Jahre:
10-25 mg am Abend oder in getrennten Dosen über den Tag verteilt.
Bei Kindern mit einem Körpergewicht bis 40 kg beträgt die maximale Dosis 2 mg/kg/Tag.

Dosisanpassung
Die Dosis sollte innerhalb des angegebenen Dosisbereichs je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung eingestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:
Bei älteren Patienten ist es ratsam aufgrund der verlängerten Wirkdauer die Behandlung mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen. Bei der Behandlung von älteren Patienten sollte die niedrigste mögliche Dosis gewählt werden. Die maximale Dosis bei älteren Patienten beträgt 50 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse und die Notwendigkeit zur Fortführung der Behandlung sollten fortlaufend bewertet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Die Dosis sollte wegen der verminderten Ausscheidung des Metaboliten Cetirizin bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Eine Verringerung der Dosis sollte in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche:
Hydroxyzin Bluefish sollte bei Kindern unter 5 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung
Hydroxyzin Bluefish ist zum Einnehmen.
Die Tabletten sollten mit einer ausreichenden Menge Wasser geschluckt werden. Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Cetirizin, andere Piperazinderivate, Aminophyllin, Ethylendiamin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Porphyrie.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit erblicher oder erworbener Verlängerung des QT-Intervalls
- Patienten mit einem bekannten Risikofaktor für Verlängerungen des QT-Intervalls, einschließlich bekannter Herzkreislauferkrankung, einer erheblichen Störung des Elektrolytgleichgewichts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), bei plötzlichem Herztod in der Familienanamnese, einer erheblichen Bradykardie und bei gleichzeitiger Einnahme von

Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern und/oder Torsade de Pointes induzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Wirkungen
Hydroxyzin ist verbunden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm. Seit Markteinführung sind bei Patienten, die Hydroxyzin einnahmen, Fälle von QT-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes aufgetreten. Die meisten dieser Patienten wiesen weitere Risikofaktoren auf, Elektrolytstörungen und gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die dazu beigetragen haben könnten (siehe Abschnitt 4.8).
Hydroxyzin ist in der niedrigsten wirksamen Dosis und für den kürzest möglichen Zeitraum anzuwenden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen, mit Elektrolytungleichgewicht (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), mit vorbestehenden Herzerkrankungen oder bei gleichzeitiger Behandlung mit potenziell arrhythmogenen Arzneimitteln. Bei diesen Patienten ist die Anwendung von alternativen Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Die Behandlung mit Hydroxyzin ist zu beenden, sobald Anzeichen oder Symptome einer Herzrhythmusstörung auftreten. Die Patienten sollten sich umgehend in ärztliche Behandlung begeben.

Die Patienten sind anzuweisen werden, jegliches kardiale Symptom sofort mitzuteilen.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Die Dosierung sollte für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die Hydroxyzin regelmäßig erhalten, sollte die Leberfunktion überwacht werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Hydroxyzin sollte bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosis sollte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Die Anwendung von Hydroxyzin wird bei älteren Patienten nicht empfohlen, da die Ausscheidung von Hydroxyzin in dieser Patientengruppe verglichen mit anderen Erwachsenen verringert und somit das Risiko für Nebenwirkungen erhöht ist (z. B. anticholinerge Wirkungen) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Aufgrund der möglichen anticholinergen Wirkungen sollte Hydroxyzin mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die an Glaukom, Harnwegsobstruktion, herabgesetzter gastrointestinaler Motilität, Myasthenia gravis oder Demenz leiden.

Bei Patienten mit erhöhter Krampfbereitschaft sollte Hydroxyzin mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Jüngere Kinder sind anfälliger für Nebenwirkungen im ZNS-Bereich (siehe Abschnitt 4.8). Bei Kindern wurden öfter Krampfanfälle berichtet als bei Erwachsenen.

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein, wenn Hydroxyzin gleichzeitig mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln oder Arzneimitteln mit anticholinergen Eigenschaften angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Hydroxyzin sollte vermieden werden. (siehe Abschnitt 4.5)

Die Behandlung sollte mindestens 5 Tage vor einem Allergietest oder einem Lungen-Provokationstest mit Methacholin beendet werden, um Auswirkungen auf die Testergebnisse zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei hohen Dosen kann Mundtrockenheit auftreten. Daher sollten Patienten über dieses Risiko informiert werden und auf eine gute Mund- und Zahnhygiene achten.

Bei Patienten mit Demenz wurde in randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit bestimmten atypischen Neuroleptika ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der zugrundeliegende Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko bei anderen Neuroleptika und für andere Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Hydroxyzin bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Hydroxyzin Bluefish enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Hydroxyzin Bluefish enthält Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Die gleichzeitige Einnahme von Hydroxyzin mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern und/oder Torsade de Pointes induzieren, erhöht das Risiko für Herzrhythmusstörungen, z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige Antipsychotika (z. B. Haloperidol), einige Antidepressiva (z. B. Citalopram, Escitalopram), einige Antimalariamittel (z. B. Mefloquin), einige Antibiotika (z. B. Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin), einige Antimykotika (z. B. Pentamidin), einige gastrointestinal wirksame Arzneimittel (z. B. Prucaloprid), einige Krebstherapeutika (z. B. Toremifen, Vandetanib), Methadon. Daher sind diese Arzneimittelkombinationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

Betahistin und Cholinesterase-Hemmer
Hydroxyzin antagonisiert die Wirkungen von Betahistin und Cholinesterase-Hemmern.

Allergietests
Die Behandlung sollte mindestens 5 Tage vor einem Allergietest oder einem Lungen-Provokationstest mit Methacholin beendet werden, um Auswirkungen auf die Testergebnisse zu vermeiden.

MAO-Hemmer
Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxyzin mit Monoaminoxidase-Inhibitoren sollte vermieden werden.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Bradykardie und Hypokaliämie induzierende Arzneimittel
Bei Bradykardie und Hypokaliämie induzierenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Zentral dämpfende Arzneimittel
Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Hydroxyzin die Wirkung von zentral dämpfenden Arzneimitteln oder anderen Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften verstärken kann. Die Dosis sollte auf individueller Basis angepasst werden.

Alkohol
Alkohol verstärkt die Wirkungen von Hydroxyzin.

Adrenalin
Hydroxyzin wirkt den vasokonstriktorischen Effekten von Adrenalin entgegen.

Phenytoin
Bei Ratten antagonisierte Hydroxyzin die antikonvulsive Wirkung von Phenytoin.

Cimetidin
Für Cimetidin in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich wurde eine Erhöhung der Serumspiegel von Hydroxyzin um 36 % und eine Verminderung der Spitzenkonzentrationen des Metaboliten Cetirizin um 20 % beschrieben.

CYP2D6 Substrate
Hydroxyzin ist ein Inhibitor von CYP2D6 (Ki: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) und kann in hohen Dosierungen Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP2D6-Substraten verursachen:
- Betablocker (Metoprolol, Propafenon, Timolol)
- SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin)
- Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Duloxetin, Imipramin, Paroxetin, Venlafaxin)
- Antipsychotika (Aripiprazol, Haloperidol, Risperidon, Thioridazin),
- Codein, Dextromethorphan, Flecainid, Mexiletin, Ondansetron, Tamoxifen, Tramadol.

UDP-Glukuronyltransferase und Cytochrom P450
Es ist unwahrscheinlich, dass Hydroxyzin den Metabolismus von Wirkstoffen beeinträchtigt, die Substrate für Cytochrom P450 2C9, 2C19, 3A4 oder die UDP-Glukuronyltransferase sind.

CYP3A4/5 Inhibitoren
Hydroxyzine wird durch Alkohol-Dehydrogenase und CYP3A4/5 metabolisiert und eine Erhöhung der Hydroxyzinkonzentration im Blut kann erwartet werden, wenn Hydroxyzin gleichzeitig mit Wirkstoffen angewendet wird, die bekannte starke Inhibitoren dieser Enzyme sind. Beispiele für starke Inhibitoren von CYP3A4/5 sind Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und bestimmte HIV-Proteaseinhibitoren, darunter Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir und Tipranavir/Ritonavir; Beispiele für starke Inhibitoren der Alkohol-Dehydrogenase sind Disulfiram und Metronidazol. Eine Wechselwirkung von Hydroxyzin mit CYP3A4/5-Substraten wird nicht erwartet.

Thiazid-Diuretika
Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die Elektrolytstörungen verursachen können, wie Thiazid-Diuretika (Hypokaliämie), sollte vermieden werden, da sie das Risiko maligner Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine verlässlichen Daten zur Anwendung von Hydroxyzin bei schwangeren Frauen vor. Hydroxyzin passiert die Plazentaschranke und erreicht im Fötus höhere Konzentrationen als bei der Mutter. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist Hydroxyzin während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Neugeborenen deren Mütter in der späten Schwangerschaft und/oder während der Geburt Hydroxyzin eingenommen hatten, wurden unmittelbar nach der Geburt oder einige Stunden später folgende Symptome beobachtet: Hypotonie, motorische Störungen einschließlich extrapyramidaler Symptome, klonische Bewegungen, ZNS-Dämpfung, hypoxische Zustände, Harnretention.

Stillzeit
Cetirizin, der Hauptmetabolit von Hydroxyzin, wird in die Muttermilch ausgeschieden. Obwohl keine formellen Studien bzgl. der Ausscheidung von Hydroxyzin in die Muttermilch durchgeführt wurden, wurden schwere Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen von mit Hydroxyzin behandelten Müttern beobachtet. Daher ist Hydroxyzin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Das Stillen muss beendet werden, falls eine Therapie mit Hydroxyzin erforderlich ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hydroxyzin kann die Reaktionsfähigkeit und die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Patienten sollten auf diese Möglichkeit hingewiesen und davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxyzin mit Alkohol oder anderen Sedativa sollte vermieden werden, da dadurch diese Effekte verstärkt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung der sedierenden Antihistaminika ist ZNS-Dämpfung. Die Effekte variieren von leichter Schläfrigkeit bis zu tiefem Schlaf und schießen Abgeschlagenheit, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen ein. Paradoxe Stimulierung kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei hoher Dosierung und bei Kindern und älteren Menschen. Wenn sedative Effekte auftreten, können sie sich nach einigen Tagen der Behandlung verringern. Andere häufige Nebenwirkungen schließen anticholinerge Aktivität, Überempfindlichkeitsreaktionen, Kopfschmerzen, psychomotorische Beeinträchtigungen und antimuskarinerge Wirkungen ein.

Klinische Studien
Orale Gabe von Hydroxyzin: Die folgende Tabelle listet Nebenwirkungen auf, die in placebokontrollierten, klinischen Studien mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % in der Verumgruppe auftraten. Die Tabelle basiert auf Daten von 735 Studienteilnehmern, die bis zu 50 mg Hydroxyzin täglich erhalten haben und 630 Studienteilnehmern, die Placebo erhielten.

Nebenwirkung	Nebenwirkung unter Hydroxyzin [%]	Nebenwirkung unter Placebo [%]
Schläfrigkeit	13,74	2,70
Kopfschmerzen	1,63	1,90
Müdigkeit	1,36	0,63
Mundtrockenheit	1,22	0,63

Erfahrungen seit Markteinführung
Die nachfolgende Aufstellung zeigt die aufgetretenen Nebenwirkungen in der Zeit nach der Markteinführung, aufgelistet nach Systemorganklassen und Häufigkeit.
Es wurden folgende Häufigkeitsdefinitionen zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000); sehr selten (< 1/10000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Nicht bekannt: Thrombocytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen
Sehr selten: Anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen:
Gelegentlich: Ruhelosigkeit, Verwirrtheit
Selten: Desorientiertheit, Halluzinationen
Nicht bekannt: Aggression, Depression, Tics

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Sedierung
Gelegentlich: Schwindel, Schlaflosigkeit, Tremor
Selten: Krampfanfälle, Dyskinesie
Nicht bekannt: Dystonie, Parästhesie

Augenerkrankungen:
Selten: Akkommodationsstörungen, Verschwommensehen
Nicht bekannt: okulogyre Krise

Herzerkrankungen:
Selten: Herzstillstand, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie
Nicht bekannt: Ventrikuläre Arrhythmien (z. B. Torsade de Pointes), Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen:
Selten: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Sehr selten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Gelegentlich: Übelkeit
Selten: Obstipation, Erbrechen
Nicht bekannt: Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen:
Selten: anormale Leberfunktionstests
Nicht bekannt: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Selten: Pruritus, erythematöser Hautausschlag, makulopapulärer Hautauschlag, Urtikaria, Dermatitis
Sehr selten: Angioödem, vermehrtes Schwitzen, fixes Arzneimittelexanthem, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Selten: Harnverhalt
Nicht bekannt: Dysurie, Enuresis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber
Nicht bekannt: Asthenie, Ödeme

Untersuchungen:
Nicht bekannt: Gewichtszunahme

Die Behandlung mit Neuroleptika kann eine Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen verursachen. Fälle von plötzlichem Tod, die möglicherweise kardiale Ursachen hatten, wurden während der Behandlung mit diesen Arzneimitteln berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und ältere Patienten
Kinder und ältere Patienten sind empfindlicher für Nebenwirkungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität:
60-100 mg Hydroxyzin führten bei einem 2 Jahre alten Kind zu keiner oder einer leichten Vergiftung, 300 mg Hydroxyzin führten bei einem 2-jährigen Kind zu einer schweren Vergiftung. 1-1,5 g Hydroxyzin führten bei Erwachsenen zu einer leichten Intoxikation. 1,5-2,5 g Hydroxyzin führten bei Erwachsenen zu einer mäßig schweren Intoxikation.

Symptome:
Die Symptome, die nach einer erheblichen Überdosierung beobachtet wurden, sind hauptsächlich mit starken anticholinergen Wirkungen, ZNS- Dämpfung oder die paradoxe Stimulierung des zentralen Nervensystems assoziiert. Die Symptome können Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Fieber, Somnolenz, beeinträchtigter Pupillenreflex, Tremor, Verwirrtheit oder Halluzinationen einschließen. Diesen können Bewusstseinsstörungen, Atemdepression, Krampfanfälle oder Hypotonie folgen. Vertieftes Koma und kardiorespiratorischer Zusammenbruch können sich nachfolgend ergeben. Verlängertes QT-Intervall und schwerwiegende Herzrhythmusstörungen mit tödlichem Ausgang wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung von Neuroleptika beschrieben.

Behandlung:
Eine symptomatische und unterstützende Behandlung ist angezeigt. Eine Magenspülung mit endotrachealer Intubation kann durchgeführt werden, wenn eine klinisch signifikante Menge des Arzneimittels aufgenommen wurde. Aktivkohle sollte in Betracht gezogen werden, aber es gibt nur wenige Daten, die die Wirksamkeit belegen. Die Atemwege, der Atem- und Kreislaufstatus müssen engmaschig überwacht und kontinuierlich ein EKG aufgezeichnet werden; eine angemessene Sauerstoffversorgung muss vorhanden sein. Die Überwachung von Herzfrequenz und Blutdruck

muss so lange fortgeführt werden, bis der Patient 24 Stunden symptomfrei war. Es ist zweifelhaft, ob Hämodialyse oder Peritonealdialyse irgendeinen Nutzen hat.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Laut Literatur kann eine therapeutische Dosis von Physostigmin zu schweren, lebensbedrohlichen anticholinergen Wirkungen führen, die schwer zu behandeln sind und nicht auf andere Stoffe ansprechen. Physostigmin sollte nicht angewendet werden, um den Patienten wach zu halten. Wenn zyklische Antidepressiva eingenommen wurden, kann die Gabe von Physostigmin zu Krampfanfällen und Herzstillstand führen. Physostigmin sollte auch bei Patienten mit Erregungsleitungsstörungen vermieden werden.

Patienten mit Veränderungen des mentalen Status sollten auf eine gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel oder Alkohol hin untersucht werden; Sauerstoff, Naloxon, Glucose und Thiamin sollten gegeben werden, falls erforderlich.

Noradrenalin oder Metaraminol sollten bei Bedarf als Blutdruckstimulans verabreicht werden.

Adrenalin darf bei der Behandlung der Vergiftung nicht angewendet werden, da es den Blutdruck weiter senken könnte.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Anxiolytika, Diphenylmethan-Derivate
ATC-Code: N05BB01

Hydroxyzindihydrochlorid ist ein Diphenylmethan-Derivat und chemisch nicht mit Phenothiazinen, Reserpin, Meprobamat oder Benzodiazepinen verwandt.

Wirkmechanismus
Hydroxyzindihydrochlorid ist kein kortikal dämpfendes Mittel, sondern seine Wirkung dürfte auf einer Unterdrückung der Aktivität in bestimmten wichtigen subkortikalen Arealen des ZNS beruhen.

Pharmakodynamische Wirkungen, klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Antihistaminische und bronchodilatatorische Wirkungen konnten experimentell nachgewiesen und klinisch bestätigt werden. Ein antiemetischer Effekt konnte sowohl im Apomorphin-Test als auch im Veriloid-Test nachgewiesen werden. Pharmakologische und klinische Studien weisen darauf hin, dass Hydroxyzindihydrochlorid in therapeutischer Dosis die Magensekretion und die gastrische Azidität nicht erhöht und in den meisten Fällen eine leichte antisekretorische Aktivität zeigt. Bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Kindern konnte nach intradermalen Injektionen von Histamin oder Antigenen eine Verminderung von Hauteffloreszenzen und Hautrötungen nachgewiesen werden. Für Hydroxyzindihydrochlorid konnte auch eine wirksame Linderung von Pruritus bei verschiedenen Formen von Urtikaria, Ekzemen und Dermatitis gezeigt werden.

Bei beeinträchtigter Leberfunktion kann die antihistaminische Wirkung einer Einzeldosis bis zu 96 Stunden nach der Einnahme anhalten.

EEG-Aufzeichnungen bei gesunden Probanden zeigen ein anxiolytisch-sedierendes Wirkprofil. Der anxiolytische Effekt bei Patienten konnte mittels verschiedener psychometrischer Tests bestätigt werden. Polysomnographische Aufzeichnungen bei Patienten mit Angstzuständen und Schlaflosigkeit konnten eine Erhöhung der Gesamtschlafzeit, eine Reduktion der Gesamtzeit von

nächtlichen Aufwachphasen und eine Reduktion der Schlaflatenz sowohl nach einer Einzeldosis von 50 mg als auch nach mehrfacher täglicher Dosierung bestätigen. Eine Verminderung der Muskelspannung konnte bei Patienten mit Angstzuständen bei einer täglichen Dosis von 3 x 50 mg nachgewiesen werden.
Es wurden keine Gedächtnisstörungen beobachtet. Nach 4-wöchiger Behandlung zeigten Patienten mit Angstzuständen keine Entzugszeichen oder -symptome.

Wirkungseintritt
Die antihistaminische Wirkung setzt etwa nach 1 Stunde nach Einnahme einer Dosis ein. Die sedierende Wirkung setzt 30-45 Minuten nach Einnahme einer Tablette ein. Hydroxyzin besitzt auch spasmolytische und sympatholytische Wirkungen. Es zeigt eine schwache Affinität für Muscarin-Rezeptoren. Hydroxyzin hat eine geringe analgetische Wirkung.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik und die juckreizstillende Wirkung von Hydroxyzindihydrochlorid wurden bei 12 Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis (Durchschnittsalter 6,1±4,6 Jahre) untersucht, die jeweils eine einzige 0,7 mg / kg orale Dosis erhielten. Der Pruritus wurde signifikant von 1 bis 24 Stunden nach der Einnahme der Dosis unterdrückt, mit mehr als 85 % Unterdrückung von 2 bis 12 Stunden nach Einnahme. Die potente juckreizstillende Wirkung hält auch an, wenn die Serumkonzentration des Wirkstoffs gering ist (wenn nur 10 % der Höchstwerte erreicht werden). Bei Kindern scheinen die biologischen Wirkungen von Hydroxyzindihydrochlorid wesentlich länger zu sein, als aus den Halbwertszeiten abgeleitet werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Hydroxyzin wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel (C_{max}) wird ungefähr 2 Stunden (t_{max}) nach oraler Gabe erreicht. Nach oralen Einzeldosen von 25 mg und 50 mg bei Erwachsenen betragen die C_{max} Werte im typischen Fall 30 bzw. 70 ng/ml. Rate und Ausmaß der Exposition mit Hydroxyzindihydrochlorid nach Gabe als Tablette oder als Sirup sind ungefähr gleich. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe erhöhen sich die Konzentrationen um 30 %. Die orale Bioverfügbarkeit von Hydroxyzin gegenüber einer intramuskulären (i.m.) Anwendung beträgt etwa 80 %.

Verteilung
Hydroxyzindihydrochlorid wird weitläufig im Körper verteilt und zeigt im Allgemeinen in den Geweben eine stärkere Konzentration als im Plasma. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei Erwachsenen 7 bis 16 l/kg. Hydroxyzindihydrochlorid tritt nach oraler Gabe in die Haut über. Die Hautkonzentrationen von Hydroxyzin sind sowohl nach einer Einzelgabe als auch nach Mehrfachgabe höher als die Serumkonzentrationen.

Hydroxyzindihydrochlorid passiert die Plazentaschranke, was zu höheren Konzentrationen im Fötus als bei der Mutter führen kann.

Biotransformation
Hydroxyzindihydrochlorid wird extensiv metabolisiert. Die Bildung des Hauptmetaboliten Cetirizin, einem Carboxylsäuremetaboliten (ca. 45 % der oralen Dosis), wird durch Alkoholdehydrogenase vermittelt. Dieser Metabolit besitzt eine signifikante antagonistische Wirkung an peripheren H_1-Rezeptoren. Zu den weiteren identifizierten Metaboliten zählen ein N-dealkylierter Metabolit und ein O-dealkylierter Metabolit mit einer Plasmahalbwertzeit von 59 Stunden. Diese Metabolisierungswege werden im Wesentlichen durch CYP3A4/5 vermittelt.

Elimination

Die Halbwertzeit von Hydroxyzin bei Erwachsenen beträgt etwa 14 Stunden (7-20 Stunden). Die Halbwertzeit des Hauptmetaboliten Cetirizin beträgt bei Erwachsenen etwa 10 Stunden. Die in Studien nach oraler Gabe berechnete Plasmaclearance beträgt 13 ml/min/kg. Nur 0,8 % der Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden. Der Hauptmetabolit Cetirizin wird hauptsächlich in unveränderter Form im Urin ausgeschieden (25 % einer oralen Dosis Hydroxyzindihydrochlorid).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Pharmakokinetik von Hydroxyzin wurde bei 9 gesunden älteren Personen (69,5 ± 3,7 Jahre) nach einer oralen Einzeldosis von 0,7 mg/kg untersucht. Die Eliminationshalbwertzeit von Hydroxyzin war auf 29 Stunden verlängert und das scheinbare Verteilungsvolumen war auf 22,5 l/kg erhöht. Es wird empfohlen, bei älteren Patienten die Tagesdosis von Hydroxyzin zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Hydroxyzin wurde bei 12 Kindern (6,1 ± 4,6 Jahre; 22,0 ± 12,0 kg) nach einer oralen Einzeldosis von 0,7 mg/kg untersucht. Die orale Plasmaclearance pro kg war ungefähr 2,5-mal höher als bei Erwachsenen. Die Halbwertzeit war kürzer als bei Erwachsenen. Sie betrug etwa 4 Stunden bei 1-jährigen Kindern und 11 Stunden bei 14-jährigen Jugendlichen und steigt mit zunehmendem Alter an. Die Dosis bei Kindern sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in der Folge einer primären biliären Zirrhose betrug die Gesamt-Plasmaclearance ungefähr 66 % jener bei gesunden Probanden. Die Halbwertzeit war auf 37 Stunden erhöht und die Serumspiegel des Carboxyl-Metaboliten Cetirizin waren höher als bei jungen Patienten mit normaler Leberfunktion.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Die Pharmakokinetik von Hydroxyzin wurde bei 8 Personen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin- Clearance 24 ± 7 ml/min) untersucht. Die Exposition mit Hydroxyzindihydrochlorid (AUC) war nicht signifikant verändert, aber die Exposition mit dem Carboxylsäure-Metaboliten Cetirizin war um etwa das 5-fache erhöht. Dieser Metabolit kann durch Hämodialyse nicht effizient entfernt werden. Um eine signifikante Akkumulation des Metaboliten Cetirizin nach mehrfacher Gabe von Hydroxyzindihydrochlorid zu vermeiden, sollte daher bei Patienten mit Niereninsuffizienz die tägliche Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Es wurden mit Hydroxyzin keine tierexperimentellen Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Bei Ratten und Kaninchen wurden Missbildungen der Föten und fötale Aborte bei Hydroxyzindosen von 50 mg/kg beobachtet.

An isolierten caninen Purkinje-Fasern erhöhte Hydroxyzin bei Konzentrationen von 3 µM die Aktionspotentialdauer, was auf eine Wechselwirkung mit den an der Repolarisationsphase beteiligten Kaliumkanälen hinweist. Bei höheren Konzentrationen von 30 µM kam es zu einer deutlichen Abnahme in der Aktionspotentialdauer, was auf eine mögliche Wechselwirkung mit den Calcium- und/oder Natriumströmen hindeutet. Hydroxyzin führte bei einer IC50 von 0,62 µM, einer Konzentration, die zwischen 10 und 60-fach höher als therapeutischen Konzentrationen ist, zu einer Hemmung der Kaliumströme (IKr) bei in Säugerzellen exprimierten hERG Kanälen.

Hydroxyzinkonzentrationen, die erforderlich wären um Effekte auf die Herz-Elektrophysiologie zu erzeugen, sind jedoch 10 bis 100-mal höher als jene, die erforderlich sind, um die H_1 und 5-HT_2-Rezeptoren zu blockieren. Bei freilaufenden, wachen, durch Telemetrie überwachten Hunden führten Hydroxyzin und seine Enantiomere zu ähnlichen Herz-Kreislauf-Profilen, obwohl es einige kleine Unterschiede gab.
In der ersten Hunde-Telemetrie-Studie bewirkte Hydroxyzin (21 mg/kg oral) eine leicht erhöhte Herzfrequenz und verkürzte PR und QT-Intervalle. Es gab keine Wirkung auf QRS und QT-Intervalle. Daher ist es bei normalen therapeutischen Dosen unwahrscheinlich, dass diese leichten Veränderungen klinisch relevant sind.

Ähnliche Effekte auf die Herzfrequenz und das PR-Intervall wurden in einer zweiten Telemetrie-Studie an Hunden beobachtet, in der das Fehlen von Auswirkungen der Hydroxyzin auf QTc-Intervall bis zu einer oralen Einzeldosis von 36 mg/kg bestätigt wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

HDPE-Flaschen
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Flasche fest verschlossen halten um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Al Blisterpackungen und HDPE-Flaschen.

PVC/PVdC/Al Blisterpackungen:
20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 und 250 (Klinikpackung) Filmtabletten

HDPE Flaschen mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss mit Silicagel als Trockenmittel:
20, 25, 28, 30, 50, 60 und 100 Filmtabletten

HDPE Flaschen mit Polypropylen-Verschluss mit Silicagel als Trockenmittel:
250 Filmtabletten (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Schweden

Mitvertrieb:
Bluefish Pharma GmbH
Im Leuschnerpark 4
64347 Griesheim

8. ZULASSUNGSNUMMER

94693.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

11.VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig