

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxyzin Bluefish 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 25 mg Filmtablette enthält 25 mg Hydroxyzindihydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
55 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis fast weiß, längliche, bikonvexe Filmtablette mit den Maßen 10,0 mm x 4,0 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen.

Symptomatische Behandlung von Pruritus bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

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 Tabletten nicht in zwei gleiche Dosen geteilt werden können, müssen andere Stärken und Darreichungsformen von Hydroxyzin verabreicht werden, wenn eine benötigte Dosis mit diesen Tabletten nicht erreicht werden kann.

Erwachsene:

Symptomatische Behandlung von Angstzuständen:

50 mg täglich, aufgeteilt in 3 Dosen, wobei die höhere Dosis am Abend eingenommen werden sollte. In schwereren Fällen können Dosen bis zu 100 mg/Tag angewendet werden. Die maximale Tagesdosis ist 100 mg pro Tag.

Die medikamentöse Behandlung von Angstzuständen sollte immer als begleitende Therapie eingesetzt werden. Soweit möglich, sollte die Behandlung von ein und demselben Arzt eingeleitet, überwacht und abgesetzt werden.

Symptomatische Behandlung von Pruritus:

Die Anfangsdosis beträgt 25 mg am Abend (etwa eine Stunde vor dem Schlafengehen), dann, falls erforderlich, 25 mg bis zu 3-4 Mal pro Tag insgesamt. Die maximale Tagesdosis ist 100 mg pro Tag.

Kinder und Jugendliche \geq 6-17 Jahre

Symptomatische Behandlung von Pruritus:

1 mg/kg/Tag bis zu 2 mg/kg/Tag in geteilten Dosen (siehe 5.2).

Bei Kindern bis zu 40 kg Körpergewicht beträgt die maximale Tagesdosis 2 mg/kg/Tag.

Bei Kindern über 40 kg Körpergewicht beträgt die maximale Tagesdosis 100 mg pro 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:

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Dosis sollte wegen der verminderten Ausscheidung des Metaboliten Cetirizin bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert werden. Die Dosisanpassung soll gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Die durch Hydroxyzin vermittelte anxiolytische Wirkung kann durch die Dosisreduktion beeinträchtigt werden. Nach einer Dosisreduktion wird eine individuelle Beurteilung empfohlen.

Dosisanpassung für erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

| Gruppe | eGFR (ml/min) | Prozent der empfohlenen Dosis |
|--|---------------|-------------------------------|
| leichte Nierenfunktionsstörung | 60 - < 90 | 100 % |
| mäßige Nierenfunktionsstörung | 30 - < 60 | 50 % |
| schwere Nierenfunktionsstörung | 15 - < 30 | 25 % |
| Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease, ESRD) | < 15 | 25 % 3-mal wöchentlich |

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 Filmtabletten sind nicht empfohlen bei Kindern unter 6 Jahren, da sie Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben können. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hydroxyzin bei Kindern unter 12 Monaten wurde noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

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 Stillen (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.

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).

Bei älteren Patienten wird empfohlen, die Behandlung aufgrund der verlängerten Wirkungsdauer mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Der verschreibende Arzt sollte mit dem Patienten die voraussichtliche Dauer der Behandlung besprechen und ihn über die ersten Nebenwirkungen informieren.

Zerebrovaskuläre Wirkungen

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.

Sonstige Bestandteile

Hydroxyzin Bluefish enthält Lactose (siehe Abschnitt 6.1).

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 vasokonstriktorisches Effekten von Adrenalin entgegen (siehe 4.9).

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 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/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

Hydroxyzin 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 oder nur limitierte verlässliche 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.

Bei Neugeborenen, deren Mütter während der späten Schwangerschaft und/oder der Wehen Hydroxyzin bekommen haben, wurden unmittelbar nach der Geburt oder einige Stunden später folgende Ereignisse beobachtet: Hypotonie, motorische Störungen einschließlich extrapyramidaler Störungen, klonische Bewegungen, ZNS-Depression, neonatale hypoxische Zustände oder 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. 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-Depression oder einer paradoxen Stimulation des ZNS, mit einer anticholinergen Wirkung oder Überempfindlichkeitsreaktionen.

A. 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 |

B. 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$ 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, Synkope

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).

Gefäßkrankungen:

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 Hautausschlag, Urtikaria, Dermatitis
Sehr selten: Angioödem, vermehrtes Schwitzen, fixes Arzneimittelexanthem, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom
Nicht bekannt: bullöse Hauterkrankungen wie toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus

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).

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-Depression 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. Es gibt kein spezifisches Antidot. 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.

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

Der Wirkstoff, Hydroxyzindihydrochlorid, ist ein Diphenylmethan-Derivat, das nicht zur gleichen chemischen Gruppe gehört wie Phenothiazine, Reserpin, Meprobamat oder Benzodiazepinen.

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.

Im Falle eines Leberversagens 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 Blut-Hirn- und 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 H₁-Rezeptoren. Zu den weiteren identifizierten Metaboliten zählen ein N-dealkylierter Metabolit und ein O-dealkylierter Metabolit mit einer Plasmahalbwertszeit von 59 Stunden. Diese Metabolisierungswege werden im Wesentlichen durch CYP3A4/5 vermittelt.

Elimination

Die Halbwertszeit von Hydroxyzin bei Erwachsenen beträgt etwa 14 Stunden (7-20 Stunden). Die Halbwertszeit 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 Eliminationshalbwertszeit 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 Halbwertszeit 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 Halbwertszeit 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 IC_{50} von 0,62 μM , einer Konzentration, die zwischen 10 und 60-fach höher als therapeutischen Konzentrationen ist, zu einer Hemmung der Kaliumströme (I_{Kr}) 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

Die Filmtabletten werden in PVC/PVdC/Al Blisterpackungen und HDPE-Flaschen geliefert.

PVC/PVdC/Al Blisterpackungen:

20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 und 250 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss mit Siegel und einem Silicagel-Trockenmittelbehälter:

20, 25, 28, 30, 50, 60 und 100 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit einem Polypropylen-Verschluss mit Siegel und mit einem Silicagel-Trockenmittelbehälter:

250 Filmtabletten. Diese Packungsgröße ist eine 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
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

94693.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. April 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

11.2023

11.VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.