

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxyzin Bluefish 10 mg Filmtabletten  
Hydroxyzin Bluefish 25 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 10 mg Filmtablette enthält 10 mg Hydroxyzindihydrochlorid.  
Jede 25 mg Filmtablette enthält 25 mg Hydroxyzindihydrochlorid.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg Filmtablette enthält 22 mg Lactose-Monohydrat.  
Jede 25 mg Filmtablette enthält 55 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*10 mg Filmtabletten:* weiße bis cremefarbene, 5,0 mm große, runde, bikonvexe Filmtabletten.

*25 mg Filmtabletten:* weiße bis cremefarbene, 10,0 mm x 4,0 mm große, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen.  
Symptomatische Behandlung von Pruritus bei Erwachsenen, Jugendlichen 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 einzunehmen.

##### Symptomatische Behandlung von Angstzuständen

##### *Erwachsene*

50 mg täglich, aufgeteilt in 3 Dosen von 12,5 mg – 12,5 mg – 25 mg, wobei die höhere Dosis am Abend einzunehmen ist. In schwereren Fällen können Dosen bis zu 100 mg/Tag angewendet werden. Bei Erwachsenen beträgt die maximale Tagesdosis 100 mg pro Tag.  
Die medikamentöse Behandlung von Angstzuständen ist immer als begleitende Therapie einzusetzen. Soweit möglich, ist die Behandlung von ein und demselben Arzt einzuleiten, zu überwachen und abzusetzen.

### Symptomatische Behandlung von Pruritus

#### *Erwachsene*

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

Bei Erwachsenen beträgt die maximale Tagesdosis 100 mg/Tag.

#### *Kinder und Jugendliche $\geq$ 6-17 Jahre*

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 ist innerhalb des angegebenen Dosisbereichs je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung anzupassen.

#### 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 ist die niedrigste mögliche Dosis zu wählen. Die maximale Dosis bei älteren Patienten beträgt 50 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse und die Notwendigkeit zur Fortführung der Behandlung sind fortlaufend zu bewerten.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Dosis ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung aufgrund der verminderten Ausscheidung des Metaboliten Cetirizin zu reduzieren.

Die Dosisanpassung ist gemäß der folgenden Tabelle vorzunehmen.

Dosisanpassung für erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

<b>Gruppe</b>	<b>eGFR (ml/min)</b>	<b>Prozent der empfohlenen Dosis</b>
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

Ziel der Dosisreduktion ist es, eine übermäßige Exposition gegenüber dem juckreizhemmenden Metaboliten Cetirizin zu vermeiden. Die durch Hydroxyzin vermittelte anxiolytische Wirkung kann durch die Dosisreduktion beeinträchtigt werden. Nach einer Dosisreduktion wird eine individuelle Beurteilung empfohlen.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten und eine Verringerung der Dosis ist in Betracht zu ziehen.

##### *Kinder*

Hydroxyzin Bluefish Filmtabletten werden für Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, 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 Filmtabletten sind mit einer ausreichenden Menge Wasser zu schlucken. Die Filmtabletten 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 einer bekannten erworbenen oder angeborenen Verlängerung des QT-Intervalls.
- Patienten mit einem bekannten Risikofaktor für Verlängerungen des QT-Intervalls, einschließlich bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, signifikantem Elektrolyt-Ungleichgewicht (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), plötzlichem Herztod in der Familienanamnese, signifikanter Bradykardie, gleichzeitiger Einnahme/Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen 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**

Bei Patienten mit erhöhtem Krampfanfallsrisiko ist Hydroxyzin mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

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

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

#### 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 sollen sich umgehend in ärztliche Behandlung begeben.

Die Patienten sind anzuweisen, jegliche kardiale Symptome sofort mitzuteilen.

#### 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 ist Hydroxyzin bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht anzuwenden.

#### Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosierung zu reduzieren. (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die Hydroxyzin regelmäßig erhalten, ist die Leberfunktion zu überwachen.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Hydroxyzin ist bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden. Es wird empfohlen die Dosierung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei der Dosisanpassung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) ist aufgrund der begrenzten klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit Vorsicht geboten.

#### 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).

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).

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

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

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

#### 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 Anwendung 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, Hydroxychloroquin), 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*

Vor einem Allergietest oder einem Lungen-Provokationstest mit Methacholin soll die Behandlung mindestens 5 Tage vorher beendet werden, um Auswirkungen auf die Testergebnisse zu vermeiden.

#### *MAO-Hemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxyzin mit Monoaminoxidase-Inhibitoren soll 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 sind darüber zu informieren, dass Hydroxyzin die Wirkung von zentral dämpfenden Arzneimitteln oder anderen Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften verstärken kann. Die Dosierung ist auf individueller Basis anzupassen.

#### *Alkohol*

Alkohol verstärkt die Wirkungen von Hydroxyzin.

#### *Adrenalin*

Hydroxyzin wirkt den vasokonstriktorisches Effekten von Adrenalin entgegen (siehe Abschnitt 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 (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*

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), sind zu vermeiden, da sie das Risiko maligner Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine verlässlichen Daten zur Einnahme 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, geht in die Muttermilch über. Obwohl keine formellen Studien bzgl. des Übergangs 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 sind auf diese Möglichkeit hinzuweisen und davor zu warnen, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxyzin mit Alkohol oder anderen Sedativa ist zu vermeiden, da dadurch diese Effekte verstärkt werden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigste Nebenwirkung der sedierenden Antihistaminika ist ZNS-Depression. Die Effekte variieren von leichter Schläfrigkeit bis zu tiefem Schlaf und schließen Abgeschlagenheit, Schwindel und Koordinationsstörungen 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.

#### 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 Post-marketing Erfahrungswerte

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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), 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).

### *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 Unterhautgewebes:*

Selten: Pruritus, Erythem, makulopapulärer Hautauschlag, Urtikaria, Dermatitis  
Sehr selten: Angioödem, vermehrtes Schwitzen, fixes Arzneimittelexanthem, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis (AGEP), Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom  
Nicht bekannt: bullöse Erkrankungen, z.B. toxisch epidermale Nekrolyse, Pemphigoid

*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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **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 ZNS assoziiert. Die Symptome können Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Fieber, Somnolenz, beeinträchtigter Pupillenreflex, Tremor, Verwirrtheit oder Halluzinationen einschließen. Diesen können Bewusstseinsstörungen, Atemdepression, Krampfanfälle, Hypotonie oder Herzarrhythmien einschließlich Bradykardie 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 ist. Es ist zweifelhaft, ob Hämodialyse oder Peritonealdialyse einen Nutzen hat.

Patienten mit Veränderungen des mentalen Status sollen auf eine gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel oder Alkohol hin untersucht werden; gegebenenfalls sind Sauerstoff, Naloxon, Glucose und Thiamin zu verabreichen.

Noradrenalin oder Metaraminol sind bei Bedarf als Blutdruckstimulans zu verabreichen. Adrenalin darf 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 und chemisch nicht mit Phenothiazinen, Reserpin, Meprobamat oder Benzodiazepinen verwandt.

#### Wirkmechanismus

Hydroxyzindihydrochlorid ist ein schnell wirkender H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist mit starken juckreizstillenden und antiallergischen Eigenschaften. Die Wirkung tritt nach etwa 1 Stunde ein und hält mindestens 24 Stunden lang an.

Hydroxyzindihydrochlorid hat auch eine beruhigende Wirkung aufgrund seiner Wirkung auf die retikuläre Formation. Die Wirkung ist nach etwa 15 Minuten bemerkbar und hält etwa 12 Stunden lang an. Hydroxyzindihydrochlorid hat auch eine anticholinerge, spasmolytische und adrenolytische Wirkung.

#### 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 Leberversagen 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. In polygraphischen Schlafstudien mit Patienten mit Angstzuständen und Schlaflosigkeit

konnte 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 festgestellt werden. 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 Filmtablette 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  $6,1 \pm 4,6$  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 Einnahme erreicht. Nach 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 wird nach Einnahme in die Haut aufgenommen. Die Hautkonzentrationen von Hydroxyzin sind sowohl nach einer Einzelgabe als auch nach Mehrfachgabe höher als die Serumkonzentrationen.

Hydroxyzindihydrochlorid passiert die Blut-Hirn-Schranke und 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 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 Einnahme 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 ( $69,5 \pm 3,7$  Jahre) nach einer einmaligen Einnahme von  $0,7 \text{ mg/kg}$  untersucht. Die Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyzin war auf 29 Stunden verlängert und das scheinbare Verteilungsvolumen war auf  $22,5 \text{ l/kg}$  erhöht. Bei älteren Patienten wird eine Verringerung der Tagesdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Hydroxyzin wurde bei 12 Kindern ( $6,1 \pm 4,6$  Jahre;  $22,0 \pm 12,0 \text{ kg}$ ) nach einer einmaligen Einnahme von  $0,7 \text{ mg/kg}$  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  $24 \pm 7 \text{ ml/min}$ ) untersucht. Die Exposition (AUC) mit Hydroxyzindihydrochlorid 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, ist daher bei Patienten mit Niereninsuffizienz die tägliche Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Ratten und Kaninchen wurden Missbildungen der Föten und fötale Aborte bei Hydroxyzindosen von  $50 \text{ mg/kg}$  beobachtet.

An isolierten caninen Purkinje-Fasern erhöhte Hydroxyzin bei Konzentrationen von  $3 \text{ }\mu\text{M}$  die Aktionspotentialdauer, was auf eine Wechselwirkung mit den an der Repolarisationsphase beteiligten Kaliumkanälen hinweist. Bei höheren Konzentrationen von  $30 \text{ }\mu\text{M}$  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  $\text{IC}_{50}$  von  $0,62 \text{ }\mu\text{M}$ , 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 H1 und 5-HT<sub>2</sub>-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 ( $21 \text{ mg/kg}$  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 von Hydroxyzin auf das 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

*Filmüberzug:*

Hypromellose 5cPs  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

PVC/PVdC-Alu-Blisterpackung:

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

HDPE-Flasche:

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 10 mg und 25 mg Filmtabletten werden in PVC/PVdC/Alu-Blisterpackungen und HDPE-Flaschen geliefert.

10 mg:

PVC/PVdC/Alu-Blisterpackungen:

10, 20, 25, 30, 50, 60, 84, 90, 100 und 250 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit kindersicherem Polypropylen-Verschluss mit Siegel und einem Silicagel-Trockenmittel:

25, 30, 84 und 100 Filmtabletten.

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

250 Filmtabletten. Diese Packung ist zur Abgabe von Einzeldosen bestimmt (Klinikpackung).

25 mg:

PVC/PVdC/Alu-Blisterpackungen:

10, 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 100 und 250 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit kindersicherem Polypropylen-Verschluss mit Siegel und einem Silicagel-Trockenmittel:

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

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

250 Filmtabletten. Diese Packung ist zur Abgabe von Einzeldosen bestimmt (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  
Gävlegatan 22  
113 30 Stockholm  
Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Hydroxyzin Bluefish 10 mg Filmtabletten: Z.Nr.: 141978*

*Hydroxyzin Bluefish 25 mg Filmtabletten: Z.Nr.: 141979*

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Jänner 2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

05.2024

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.