

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atarax 25 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 25 mg hydroksitsiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, pituus 10 mm, paksuus 4 mm, paino 113,5 mg, jakouurre tunnistamista varten.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atarax on tarkoitettu:

Aikuisten ahdistuneisuuden oireenmukaiseen hoitoon.

Urtikarian ja kutinan hoitoon.

Unettomuuden hoitoon, jos siihen liittyy allergisia oireita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ataraxia on käytettävä pienimpinä tehokkaina annoksina ja mahdollisimman lyhyen aikaa.

Ihon kutinaoireet aikuisilla: Aloitusannos on 25 mg ennen nukkumaan menoa, jatkossa tarvittaessa 25 mg 3-4 kertaa vuorokaudessa.

Aikuisten ahdistusoireet: 50 mg vuorokaudessa (jaettuna useampaan kerta-annokseen); vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää suurinta suositeltua vuorokausiannosta 100 mg.

Vuorokausiannos on enintään 100 mg.

Erityisryhmät

Annos sovitetaan suositeltuun annosalueeseen potilaan hoitovasteen mukaan.

- Iäkkäät

Hydroksitsiiniä ei suositella iäkkäille potilaille. Jos käyttö kuitenkin on tarpeen, aloitusannos on puolet aikuisten suositusannoksesta pitkittyneen vaikutuksen takia. Iäkkäiden potilaiden vuorokausiannos on enintään 50 mg (ks. kohta 4.4).

- Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikeassa ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa käytetään pienempiä annoksia, koska setiritsiinimetaboliitin erityis on vähäisempää.

- Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnassa annosta pienennetään kolmanneksella tavanomaisesta annoksesta.

Pediatriset potilaat (12 kuukauden iästä lähtien)

Kutinaoireiden hoito: Vuorokausiannos on 1-2 mg painokiloa kohden jaettuna useaan annokseen.

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

Yli 40 kg painavien lasten vuorokausiannos on enintään 100 mg.

Allergiasta johtuvaan unettomuuteen alle 12-vuotiaille lapsille ainoastaan erikoislääkärin valvonnassa.

Lapsia hoidettaessa tulee ensisijaisesti käyttää lapsille tarkoitettua Atarax 2 mg/ml siirappia oikean annoksen varmistamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, setiritsiinille, muille piperatsiinijohdannaisille, aminofylliinille tai etyleenidiamiinille
- Potilaat, joilla on porfyria
- Potilaat, joilla tiedetään olevan hankinnaisesti tai synnynnäisesti pidentynyt QT-aika
- Potilaat, joilla tiedetään olevan QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, kuten diagnosoitu sydän- tai verisuonisairaus, merkittävä elektrolyyttitasapainon häiriö (hypokalemia, hypomagnesemia), sukuanamneesissa äkillisiä sydänkuolemia tai merkittävä bradykardia tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hydroksitsiiniä tulee antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla kouristusten mahdollisuus on normaalia suurempi.

Pikkulapset ovat alttiimpia keskushermostoon liittyville haittatapahtumille (ks. kohta 4.8). Lapsilla on ilmoitettu esiintyneen kouristuksia useammin kuin aikuisilla.

Hydroksitsiinin mahdollisten antikolinergisten vaikutusten vuoksi varovaisuutta pitää noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on glaukooma tai virtsarakko-obstruktio, joiden maha-suolikanavan motiliteetti on heikentynyt tai joilla on myastenia gravis tai dementia.

Annostusta voidaan joutua muuttamaan, jos hydroksitsiiniä käytetään samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien tai antikolinergisia ominaisuuksia omaavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Alkoholin käyttöä samanaikaisesti hydroksitsiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

QT-ajan piteneminen

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

Hydroksitsiiniä on käytettävä pienimpinä tehokkaina annoksina ja mahdollisimman lyhyen aikaa.

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

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan heti, jos heille tulee sydänoireita.

Iäkkäät

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

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Annosta pienennetään, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö tai keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät

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

Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava varovainen

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

Hydroksitsiini metaboloituu alkoholidehydrogenaasin ja CYP3A4/5:n välityksellä. Hydroksitsiinin pitoisuuden voidaan veressä voidaan odottaa lisääntyvän, jos sitä käytetään samaan aikaan sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän näitä entsyymejä voimakkaasti.

Hydroksitsiinin muiden lääkkeiden vaikutusta voimistava vaikutus on otettava huomioon, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on keskushermostoa lamaavia tai antikolinergisia ominaisuuksia, ja annostusta tulee muuttaa yksilöllisesti. Myös alkoholi voimistaa hydroksitsiinin vaikutuksia.

Hydroksitsiinillä on beetahistiinin ja antikoliinesteraasilääkkeiden vaikutuksiin kohdistuva vastavaikutus.

Hoito tulee lopettaa vähintään 5 päivää ennen allergiatestausta tai keuhkoputkien metakoliinia-¹testistä, jotta lääke ei vaikuttaisi koetuloksiin.

Hydroksitsiinin antoa samanaikaisesti monoamiinioksidiaasin estäjien kanssa tulee välttää.

Hydroksitsiini vähentää adrenaliinin pressorivaikutusta.

Rotilla hydroksitsiinin todettiin vähentävän fenytoiinin antikonvulsivista vaikutusta.

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

Hydroksitsiini on sytokromi P450 2D6:n estäjä (Ki: 3,9 µmol; 1,7 µg/ml), ja se saattaa suuria annoksia käytettäessä aiheuttaa yhteisvaikutuksia CYP2D6-substraattien kanssa.

Hydroksitsiinillä ei ole estovaikutusta (pitoisuudella 100 µmol) UDP-glukuronyylitransferaasi-isoentsyymeihin 1A1 ja 1A6 ihmisen maksan mikrosomeissa. Se estää sytokromi P450:n isoentsyymejä 2C9, 2C19 ja 3A4 selvästi plasman huippupitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla (IC₅₀: 103–140 µmol; 46–52 µg/ml). Siksi on epätodennäköistä, että hydroksitsiini heikentäisi näiden entsyymien substraatteihin kuuluvien lääkkeiden metaboliaa.

Setiritsiinimetaboliitilla ei (pitoisuudella 100 µmol) ole ihmisen maksan P450-sytokromin (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4) eikä UDP-glukuronyylitransferaasin isoentsyymeihin kohdistuvaa estovaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta ja sikiöpämuodostumia (ks. kohta 5.3).

Hydroksitsiini läpäisee istukkaesteen, jolloin sikiön pitoisuudet muodostuvat äidin pitoisuuksia suuremmiksi. Raskauden aikaisesta hydroksitsiinialtistuksesta ei ole saatavana epidemiologisia tietoja. Tämän vuoksi hydroksitsiini on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Synnytys

Vastasyntyneillä, joiden äidit olivat saaneet hydroksitsiiniä raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana, havaittiin heti syntymän jälkeen tai enimmillään muutaman tunnin kuluttua synnytyksestä seuraavia tapahtumia: hypotonia, liikehäiriöt, mukaan lukien ekstrapyramidaaliliiriöt, klooniset liikkeet, keskushermoston lamaantuminen, vastasyntyneen hypoksiatilat ja virtsaampi.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia hydroksitsiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttöön ei ole tehty. Hydroksitsiini saattaa aiheuttaa uupumusta, heitehuimausta, väsymystä, näköhäiriöitä ja siten sillä saattaa olla kohtalainen tai suuri vaikutus reaktio- ja keskittymiskykyyn. Potilaita tulee varoittaa tästä mahdollisuudesta ja kehottaa varovaisuuteen autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Samanaikaista hydroksitsiinin ja alkoholin tai muiden sedatiivisten lääkkeiden käyttöä tulee välttää, koska näiden käyttö voimistaa yllämainittuja vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

- *Yleiskuvaus*
Haittavaikutukset ovat pääosin keskushermostoa lamaavia vaikutuksia tai paradoksaalisesti keskushermostoa stimuloivia, antikolinergisiä tai yliherkkyysoireita.
- *Haittavaikutusten taulukointi*
Seuraava taulukko sisältää lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, joita ilmaantui vähintään 1 %:lla hydroksitsiiniä käyttäneistä potilaista. Oros kattaa 735 potilasta, jotka saivat enintään 50 mg hydroksitsiiniä vuorokaudessa, ja 630 lumeryhmän potilasta.

Haittavaikutus	hydroksitsiini	lumelääke
uneliaisuus	13,74 %	2,70 %
päänsärky	1,63 %	1,90 %
uupuneisuus	1,36 %	0,63 %
suun kuivuminen	1,22 %	0,63 %

- Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus
Seuraavia haittavaikutuksia on todettu hydroksitsiinin päämetaboliitilla, setiritsiinillä: trombosytopenia, aggressio, depressio, tic, dystonia, parestesia, okulogyyrinen kriisi, ripuli, dysuria, enuria, astenia, ödeema, painonnousu. Näitä haittoja voi ilmetä myös hydroksitsiinin käytön yhteydessä.
- Eriyisryhmät
Tietoja ei käytettävissä.

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Seuraavassa esitetään lääkkeen markkinoille tulon jälkeen tietoon tulleet haittavaikutukset kohde-
elimen ja yleisyyden mukaan. Yleisyys on arvioitu käyttäen seuraavaa jaottelua:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinryhmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				yliherkkyys	anafylaktinen sokki	
Psyykkiset häiriöt			kihtymys, sekavuus	desorientaatio, aistiharhat		
Hermosto	uneliaisuus	päänsärky, väsymys, uupumus	heitehuimaus, unettomuus, vapina	kouristus, dyskinesia		tajunnanmenetykset (synkopee)
Silmät				akkomodaatiohäiriö, näön hämärtyminen		
Sydän				takykardia		kammiope- räiset rytmihäiriöt (kuten kääntyvien kärkien takykardia), QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto				hypotonia		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					bronko- spasmi	
Ruoansulatus- elimistö		suun kuivuminen	pahoinvointi	ummetus, oksentelu		

Elinryhmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Maksa ja sappi				poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa		hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus				kutina, eryteema-tyyppinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, urtikaria, dermatiitti	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, akuutti yleistynyt pustuloosi, angioödeema, toistopunoittuma, lisääntynyt hikoilu	rakkulaiset ihottumat (esim. toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigoidi)
Munuaiset ja virtsatiet				virtsaumpi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			huonovointisuus, kuume			

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron tilaa on seurattava tarkasti, potilaan on oltava jatkuvassa EKG-seurannassa, ja saatavilla tulee olla riittävästi lisähappea. Sydämen toiminnan ja verenpaineen seuranta tulee jatkaa, kunnes oireita ei ole ilmennyt 24 tuntiin. Jos potilaan psyykinen tila poikkeaa normaalista, tulee selvittää, onko hän ottanut samanaikaisesti muita lääkkeitä tai alkoholia.

Tarvittaessa tulee antaa happea, naloksonia, glukoosia ja tiamiinia.

Vasopressoria tarvittaessa tulee käyttää noradrenaliinia tai metaraminolia. Adrenaliinia ei tule käyttää.

Oksetusjuurisirappia ei tule antaa potilaille, joilla on oireita tai joiden kohdalla nopea tajunnan tason lasku, koomaan vaipuminen tai kouristukset ovat mahdollisia, koska tästä voi olla seurauksena aspiraatiokeuhkokuume. Jos lääkettä on otettu kliinisesti merkittäviä määriä, voidaan tehdä mahahuuhtelu ja sitä ennen endotrakeaalinen intubaatio. Mahaan voidaan jättää aktiivihiihtä, mutta sen

tehokkuudesta on vain vähän näyttöä. On epätodennäköistä, että hemodialyysistä tai hemoperfuusiosta olisi hyötyä. Spesifistä antidoottia ei ole.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet (ataraktit), ATC-koodi: N05B B01.

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Vaikutuksen alkaminen

Antihistamiininen vaikutus alkaa noin 1 tunnin kuluttua käytettäessä suun kautta otettavaa lääkemuotoa. Sedatiivinen vaikutus alkaa 5-10 minuutin kuluttua siirapin ja 30-45 minuutin kuluttua tabletin oton jälkeen.

Hydroksitsiinillä on myös spasmolyttinen ja sympatolyttinen vaikutus. Sen affiniteetti muskariinireseptoreihin on heikko. Hydroksitsiinillä on vähäinen analgeettinen vaikutus.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Hydroksitsiini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta. Huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta suun kautta. Kun suun kautta otettava kerta-annos on 25 mg, C_{\max} -arvo on aikuisilla 30 ng/ml, ja kun kerta-annos on 50 mg, vastaava arvo on 70 ng/ml. Hydroksitsiini-aktiivisuuden nopeus ja määrä ovat hyvin samanlaisia riippumatta siitä, annetaanko lääke tabletin vai siirapin muodossa. Kerran päivässä toistuvan annon jälkeen pitoisuus suurenee 30 %. Suun kautta otetun hydroksitsiinin biologinen hyötyosuus on lihakseen annettuun hydroksitsiiniin verrattuna noin 80 %. Lihakseen annetun 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen C_{\max} -arvo on 65 ng/ml.

Jakautuminen

Hydroksitsiini jakautuu laajalti elimistöön ja keskittyy yleensä enemmän kudoksiin kuin plasmaan. Näennäinen jakautumistilavuus on aikuisilla 7–16 l/kg. Hydroksitsiini kulkeutuu ihoon, kun sitä otetaan suun kautta. Hydroksitsiinin pitoisuus ihossa on suurempi kuin pitoisuus seerumissa sekä kerta-annosten että toistuvan annon jälkeen. Hydroksitsiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukkaesteen, joten sikiön pitoisuudet muodostuvat äidin pitoisuuksia suuremmiksi.

Biotransformaatio

Suuri osa hydroksitsiinistä metaboloituu. Päämetaboliitti setiritsiini on karboksyylihapometaboliitti (45 % suun kautta otetusta annoksesta) ja muodostuu alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Tällä metaboliitilla on merkittäviä perifeerisiä H_1 -antagonistiominaisuuksia. Muitakin metaboliitteja on tunnistettu, kuten N-dealkyloitu metaboliitti sekä O-dealkyloitu metaboliitti, jonka puoliintumisaika plasmassa on 59 tuntia. Nämä metaboliitit muodostuvat pääosin CYP3A4/5:n välityksellä.

Eliminaatio

Hydroksitsiinin puoliintumisaika on aikuisilla noin 14 tuntia (vaihteluväli 7-20 tuntia). Eri tutkimusten perusteella laskettu elimistön laskennallinen kokonaispuhdistuma on 13 ml/min/kg. Vain 0,8 % annoksesta poistuu muuttumattomana virtsaan. Päämetaboliitti setiritsiini poistuu pääosin muuttumattomana virtsaan (vastaa 25 % suun kautta otetusta ja 16 % lihakseen annetusta hydroksitsiiniannoksesta).

Erityisryhmät

- Iäkkäät
Hydroksitsiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 9 terveellä iäkkäällä koehenkilöllä (69,5 ± 3,7 vuotta) suun kautta annetun kerta-annoksen 0,7 mg/kg jälkeen. Hydroksitsiinin eliminaation puoliintumisaika piteni 29 tuntiin ja laskennallinen jakautumistilavuus suureni tasolle 22,5 l/kg. Iäkkäiden potilaiden hydroksitsiiniannoksen pienentämistä suositellaan (ks. kohta 4.2).
- Pediatriset potilaat
Hydroksitsiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin 12 lapsipotilaalla (6,1 ± 4,6 vuotta; 22,0 ± 12,0 kg) suun kautta otetun kerta-annoksen 0,7 mg/kg jälkeen. Laskennallinen plasmapuhdistuma oli noin 2,5-kertainen aikuisten puhdistumaan verrattuna. Puoliintumisaika oli lyhyempi kuin aikuisilla. Se oli noin 4 tuntia 1-vuotiailla potilailla ja 11 tuntia 14-vuotiailla potilailla. Annostusta tulee muuttaa lapsipotilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.2).
- Maksan vajaatoiminta
Elimistön kokonaispuhdistuma oli primaarisesta biliaarisesta kirroosista johtuvaa maksan toimintahäiriötä sairastavilla koehenkilöillä noin 66 % normaalien koehenkilöiden puhdistumasta. Puoliintumisaika piteni 37 tuntiin, ja karboksyyli-metaboliitti setiritsiinin pitoisuudet seerumissa olivat suuremmat kuin nuorilla potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Vuorokausiannosta tulee pienentää tai annosväliä pidentää maksan vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).
- Munuaisten vajaatoiminta
Hydroksitsiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 8 koehenkilöllä, joiden munuaistoiminta oli

vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 24 ± 7 ml/min). Hydroksitsiiniaktiivisuuden määrä (AUC-arvo) ei muuttunut oleellisesti, kun taas altistus karboksyyli-metaboliitti setiiritsiinille lisääntyi. Tämä metaboliitti ei poistu tehokkaasti dialyysissä. Jotta setiiritsiini-metaboliitin merkittäviltä kertymiltä vältyttäisiin hydroksitsiinin toistuvan annon jälkeen, hydroksitsiini-annosta tulee pienentää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimustulokset eivät ole paljastaneet erityisiä ihmiseen kohdistuvia uhkia tavanomaisissa farmakologiaa, toistetun annoksen toksisuutta ja genotoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa. Teratogeenisyyttä arvioitiin tiineillä jyrsijöillä. Sikiöpämuodostumia ja keskenmenoja todettiin 50 mg/kg ylittävillä annoksilla. Nämä aiheutuivat norkloorisyklitsiini-metaboliitin kertymisestä. Teratogeeniset annokset olivat huomattavasti ihmiselle annettavia hoitoannoksia suurempia. Hydroksitsiinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu eläinkokeissa. Lääke ei kuitenkaan ole mutageeninen, eikä sen käyttöön ole liittynyt kohonnutta kasvainten muodostumisen riskiä useita vuosikymmeniä kattavan kliinisen käyttökokemuksen aikana.

Koiralta eristetyissä Purkinjen säikeissä $3 \mu\text{M}$ hydroksitsiini-liuos lisäsi aktiopotentialin kestoa viitaten interaktioon kaliumkanavien kanssa repolarisaatiovaiheessa. Suuremmilla, $30 \mu\text{M}$ pitoisuuksilla havaittiin merkittävä pieneneminen aktiopotentialin kestossa, mikä viittaa mahdolliseen interaktioon kalsium- ja/tai natriumkanavien virrassa. Hydroksitsiini esti kaliumvirtausta ihmisen ether-a-go-go-related (hERG) -geenikanavissa. Nämä kanavat ekspressoituvat nisäkässoluissa. Esto tapahtuu pitoisuudella $\text{IC}_{50} 0,62 \mu\text{M}$. Kyseinen pitoisuus on 10-60-kertainen terapeuttisiin pitoisuuksiin verrattuna. Tämän lisäksi kardioelektrofysiologiseen vaikutukseen aikaan saamiseksi vaadittavan hydroksitsiini-pitoisuuden tulee olla 10-100-kertainen verrattuna niihin, joita tarvitaan salpaamaan H_1 ja 5-HT_2 -reseptoreita. Vapaana tajuissaan olevilla, telemetrialla valvotuilla koirilla hydroksitsiini ja sen enantiomeerit tuottivat samankaltaisia sydän-verisuoniprofiileja, vaikkakin niissä oli joitakin pieniä eroja. Ensimmäisessä telemetriakokeessa koirilla hydroksitsiini kohotti hieman sydämen sykettä ja lyhensi sekä PR-aikaa että QT-aikaa. Sillä ei ollut vaikutusta QRS-aaltoon eikä sykekorjattuun QT-aikaan. Näillä vähäisillä muutoksilla käytettäessä tavallisia terapeuttisia annoksia on tuskin kliinistä merkitystä. Samanlaisia vaikutuksia sydämen sykkeeseen tai PR-väliin huomattiin toisessa telemetriakokeessa koirilla, jossa hydroksitsiinin vaikutuksen puuttuminen sykekorjattuun QT-aikaan vahvistettiin aina 36 mg/kg kerta-annokseen asti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste:

Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi 2910 5cP
Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/alumiini)
Pakkauskoot: 25 ja 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma Oy Finland
Bertel Jungin aukio 5
02600 Espoo.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5798

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. kesäkuuta 1969
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. lokakuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.2.2017