

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydroxyzine Orifarm 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg hydroksitsiinihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 140 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (halkaisija 7,8-8,2 mm, paksuus 3,5-4,1 mm).

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nokkosihottuman (urtikaria) ja kutinan (pruritus) oireenmukainen hoito.

Aikuisten ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito, kun vaihtoehtoista lääkehoitoa ei ole.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hydroxyzine Orifarm -valmistetta on käytettävä pienimpinä tehokkaina annoksina ja mahdollisimman lyhyen aikaa.

Nokkosihottuma ja kutina

Aikuiset ja nuoret (≥12-vuotiaat): Aloitusannos: 25–50 mg illalla

Lapset (≥5–11-vuotiaat): ½-1 tablettia illalla.

Aikuisten ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito

Aikuiset: 10–50 mg (jaettuna yksittäisiin 2–3 annokseen päivässä)

Kaikki käyttöaiheet:

Sekä aikuisille että lapsille voi olla parempi jakaa vuorokausiannos 2 tai 3 annokseen.

Aikuisten ja yli 40 kg painavien lasten vuorokausiannos on enintään 100 mg.

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

Ahdistuneisuuden ja kiihtymyksen (agitaatio) lääkehoidon pitää aina olla täydentävä hoitomuoto. Sama lääkäri ideaalitapauksissa aloittaa hoidon, seuraa hoidon etenemistä ja lopettaa sen.

Erytisryhmät

Annos sovitaan suositeltuun annosalueeseen potilaan hoitovasteen mukaan.

Iäkkäät ihmiset

Iäkkäiden ihmisten hoito aloitetaan puolella suositellusta annoksesta pitkittyneestä vaikutuksesta johtuen. Iäkkäiden ihmisten hoidossa käytetään pienintä tehokkainta annosta. Iäkkäiden potilaiden vuorokausiannos on enintään 50 mg (ks. kohta 4.4). Lääkehoidon vaikutusta ja tarvetta on jatkuvasti arvioitava.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta pienennetään hoidettaessa potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, hydroksitsiinin metaboliitin, setiritsiinin, vähentyneestä erityksestä johtuen.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentämistä suositellaan.

Antotapa

Tabletit niellään riittävän nestemäärän kanssa. Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

4.3 Vasta-aiheet

Hydroxyzine Orifarm -valmistetta ei saa antaa potilaalle,

- joka on yliherkkä vaikuttavalle aineelle, setiritsiinille, muille piperatsiinijohdannaisille, aminofylliinille, etyleenidiamiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- jolla on porfyria
- joka on raskaana tai imettää (katso kohta 4.6)
- jolla tiedetään olevan hankinnaisesti tai synnynnäisesti pidentynyt QT-aika.
- jolla tiedetään olevan QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, kuten diagnosoitu sydän- tai verisuonisairaus, merkittävä elektrolyytitasapainon häiriö (hypokalemia, hypomagnesemia), sukuanamneesissa äkillisiä sydänkuolemia tai merkittävä bradykardia tai joka käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hydroxyzine Orifarm -valmistetta annetaan varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla kouristusten mahdollisuus on normaalia suurempi. Pikkulapsilla on suurempi riski keskushermostoon liittyville haittavaikutuksille (ks. kohta 4.8). Kouristuksia on raportoitu esiintyneen useammin lapsilla kuin aikuisilla.

Mahdollisista antikolinergisistä vaikutuksista johtuen varovaisuutta suositellaan hoidettaessa

- ikääntyneitä potilaita
- potilaita, joilla on glaukooma
- potilaita, joilla on virtsarakko-obstruktio
- potilaita, joilla maha-suolikanavan motiliteetti on heikentynyt
- potilaita, joilla on myastenia gravis
- potilaita, joilla on dementia.

Sydän- ja verisuonivaikutukset

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.

Satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin noin kolme kertaa suurempi riski aivoverisuonitapahtumille dementiaipotilailla, jotka käyttivät epätyypillisiä psykoosilääkkeitä. Taustalla oleva syy on tuntematon. Riskin osuutta muillakin psykoosilääkkeillä tai muilla potilasryhmillä ei voida poissulkea. Hydroksitsiinihydrokloridiannoksen suhteen pitää noudattaa varovaisuutta, jos sitä annetaan potilaille, joilla on aivohalvauksen riski.

Iäkkäät potilaat

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).

Hydroxyzine Orifarm -valmisteen annosta pienennetään hoidettaessa potilaita, joilla on maksan toimintahäiriö tai keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Suuret annokset voivat aiheuttaa suun kuivuutta. Potilasta informoidaan tästä ja hyvän suuhygienian tärkeyttä korostetaan hydroksitsiinihydrokloridi-hoidon aikana.

Annosta voidaan joutua muuttamaan käytettäessä hydroksitsiinia samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien tai antikolinergisiä ominaisuuksia omaavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Hydroxyzine Orifarm -valmisteen ja alkoholin yhtäaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Hoito lopetetaan vähintään viisi päivää ennen allergiatestausta tai keuhkoputkien metakoliinialtistusta, jotta lääke ei vaikuttaisi koetuloksiin (ks. kohta 4.5).

Hydroxyzine Orifarm -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaat, joilla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi tai glukoosi-laktoosin imeytymishäiriö ei tule käyttää tätä valmistetta.

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 malaria-lääkkeet (kuten meflokiini, hydroksiklorokiini), jotkut antibiootit (kuten erytromysiini, levofloksasiini, moksifloksasiini), jotkut sienilääkkeet (kuten pentamidiini), jotkut gastrointestinaaliset lääkkeet (kuten prukalopridi), jotkut syöpälääkkeet (kuten toremifeeni, vandetanibi) ja metadoni, lisää sydämen rytmihäiriöiden riskiä. Siksi näiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joita ei suositella

Betahistiini ja antikoliiniesteraasilääkkeet

Hydroksitsiini on beetahistiinin ja antikoliiniesteraasilääkkeiden antagonistit.

Allergiakokeet

Hoito lopetetaan vähintään viisi päivää ennen allergiakokeita tai keuhkoputkien metakoliinia-
altistusta, jotta lääke ei vaikuttaisi koetuloksiin.

MAO:n inhibiittorit

Hydroksitsiinin antoa samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjien kanssa tulee välttää.

Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava varovainen

Bradykardiaa ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkkeet

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

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Hydroksitsiinin muiden lääkkeiden vaikutusta voimistava vaikutus on otettava huomioon, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on keskushermostoa lamaavia tai antikolinergisia ominaisuuksia, ja annosta muutetaan yksilöllisesti.

Alkoholi

Alkoholi voimistaa hydroksitsiinin vaikutuksia.

Adrenaliini

Hydroksitsiini estää adrenaliinin verenpainetta kohottavaa vaikutusta.

Fenytoiini

Rotilla hydroksitsiinin todettiin vähentävän fenytoiinin antikonvulsivista vaikutusta.

Simetidiini

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

CYP2D6:n substraattit

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

- beetasalpaajat (metoprololi, propafenoni, timololi)
- SSRI:t (fluoksetiini, fluvoksamiini)
- antidepressantit (amitriptyliini, klomipramiini, desipramiini, duloksetiini, imipramiini, paroksetiini, venlafaksiini)
- antipsykootit (aripipratsoli, haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini)
- kodeiini, dekstrometorfaani, flekainidi, meksiletiini, ondansetroni, tamoksifeeni, tramadoli.

UDP-glukuronyylitransferaasi ja sytokromi P450

On epätodennäköistä, että hydroksitsiini heikentäisi sytokromi P450:n 2C9-, 2C19- ja 3A4- sekä UDP-glukuronyylitransferaasientsyymien substraatteihin kuuluvien lääkkeiden metaboliaa.

CYP3A4/5:n inhibiittorit

Hydroksitsiini metaboloituu alkoholidehydrogenaasin ja CYP3A4/5:n välityksellä. Hydroksitsiinin pitoisuuden veressä voidaan odottaa lisääntyvän, jos sitä käytetään samaan aikaan sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän näitä entsyymejä tehokkaasti. Esimerkkejä voimakkaista CYP3A4/5:n inhibiittoreista ovat telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja tietyt HIV-proteasin inhibiittorit, kuten atatsanaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri/ritonaviiri ja tipranaviiri/ritonaviiri. Esimerkkejä voimakkaista alkoholidehydrogenaasin estäjistä ovat disulfiraami ja metronidatsoli. Yhteisvaikutus CYP3A4/5:n substraatin ja hydroksitsiinin välillä ei ole todennäköinen.

Tiatsididiureetit

Samanaikaista käyttöä elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien lääkeaineiden, kuten tiatsididiureettien, kanssa pitää välttää, sillä ne lisäävät vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4.).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hydroksitsiini- ja kloridin käytöstä raskauden aikana on vähän tai ei ollenkaan tietoa. Hydroksitsiini läpäisee istukan, jolloin sikiön pitoisuudet muodostuvat äidin pitoisuuksia suuremmiksi. 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 ekstrapyramidaalilihäiriöt, klooniset liikkeet, keskushermoston lamaantuminen, vastasyntyneen hypoksiatilat ja virtsaumpi. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta ja sikiöepämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi hydroksitsiini on vasta-aiheinen raskauden aikana.

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.

Hedelmällisyys

Hydroksitsiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hydroxyzine Orifarm-valmisteella on kohtalainen tai jopa huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita pitää varoittaa, että se voi vaikuttaa heidän kykyynsä suoriutua hyvää vireystilaa ja koordinaatiokykyä vaativissa tehtävissä kuten autolla ajamisen ja koneiden käyttöön.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin haittavaikutus väsyttävillä antihistamiineilla on keskushermoston lamaantuminen. Vaikutukset vaihtelevat lievistä väsymyksestä syvään uneen, ja niitä ovat myös uupumus, huimaus ja koordinaatiohäiriöt. Paradoksaalinen stimulaatio voi joskus tapahtua, etenkin käytettäessä suuria annoksia ja lapsilla sekä iäkkäillä. Jos väsyttäviä vaikutuksia ilmaantuu, ne voivat vähentyä hoidon jatkuessa muutaman päivän ajan. Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat antikolinerginen aktiivisuus, hypersensitiiviset reaktiot, päänsärky, psykomotoriset häiriöt ja antimuskariiniset vaikutukset.

A. Kliiniset tutkimukset

Hydroksitsiini- ja kloridin anto suun kautta

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 %

B. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Seuraavassa esitetään lääkkeen markkinoille tulon jälkeen tietoon tulleet haittavaikutukset.

Taulukossa haittavaikutukset on listattu MeDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyyssuokituksen mukaan.

Yleisyydet on määritelty seuraavan jaottelun mukaisesti:

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 (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinryhmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
-----------	----------	-------------------

Elinryhmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Tuntematon	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen Hyvin harvinainen	yliherkkyysoireet anafylaktinen sokki
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	kiihtymys (agitaatio), sekavuus desorientaatio, aistiharhat aggressio, masennus, tic-oireet
Hermosto	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	uneliaisuus heiteläisyys, unettomuus, vapina kouristukset, dyskinesia dystonia, parestesia, synkopee
Silmät	Harvinainen Tuntematon	akkomodaatiohäiriö, näön hämärtyminen okulogyyrinen kriisi
Sydän	Harvinainen Tuntematon	sydänpysähdys, kammiövärinä, kammioperäinen takykardia QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4), kammioperäiset rytmihäiriöt (kuten kääntyvien kärkien takykardia)
Verisuonisto	Harvinainen	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	pahoinvointi ummetus, oksentelu ripuli
Maksa ja sappi	Harvinainen Tuntematon	transaminaasien, alkalisen fosfataasin, bilirubiinin ja glutamyylin nousu hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudosis	Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	kutina, eryteema-tyyppinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, urtikaria, dermatiitti angioödeema, lisääntynyt hikoilu, toistopunoittuma (fixed drug eruption), yleistynyt pustuloosi (AGEP), erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä rakkulaiset ihottumat esim. toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigoidi
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen Tuntematon	virtsaumpi dysuria, kastelu
Yleisoireet ja anto- paikassa todettavat oireet	Melko harvinainen Tuntematon	huonovointisuus, kuume voimattomuus, turvotus
Tutkimukset	Tuntematon	painonnousu

Psykoosilääkehoito voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Sydänperäisiä äkkikuolemia on raportoitu näiden lääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkyllisyys

60–100 mg hydroksitsiinihydrokloridia aiheutti 2-vuotiaalle lapselle lievän myrkytyksen. 300 mg:n hydroksitsiinihydrokloridiannos aiheutti 2-vuotiaalle vaikean myrkytyksen. 1–1,5 g hydroksitsiinia aikuisella aiheutti lievän myrkytyksen. 1,5–2,5 g hydroksitsiinihydrokloridia aikuisella aiheutti kohtalaisen myrkytystilan.

Oireet

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, kardiorespiratorinen kollapsi ja hengityslama. QT-ajan pitenemistä ja fataaleja rytmihäiriöitä on raportoitu psykoosilääkkeiden yliannostuksen yhteydessä.

Hoito

Oireenmukainen hoito ja tukihoito ovat tarpeen. Jos lääkettä on otettu kliinisesti merkittäviä määriä, voidaan tehdä endotrakeaalisen intubaation jälkeen mahahuuhtelu. Aktiivihiltä voidaan käyttää, mutta sen tehokkuudesta on vain vähän näyttöä. Potilaan hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron tilaa on seurattava tarkasti jatkuvassa EKG-seurannassa, ja saatavilla täytyy olla riittävästi lisähappea. Sydämen toiminnan ja verenpaineen seuranta jatketaan, kunnes potilas on ollut oireeton 24 tuntia. 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 kokeilemisestä voi olla apua. Fysostigmiiniä ei pidä käyttää pelkästään potilaan pitämiseen hereillä. Jos hydroksitsiinin kanssa on otettu samaan aikaan syklistä masennuslääkkeitä, fysostigmiinin käyttö saattaa aiheuttaa epileptisiä kohtauksia ja vaikeasti hoidettavan sydänpysähdyksen. Lisäksi fysostigmiiniä on vältettävä, jos potilaalla on sydämen johtumishäiriö.

Jos potilaan psyykinen tila poikkeaa normaalista, on selvitettävä, onko hän ottanut samanaikaisesti muita lääkkeitä tai alkoholia. Tarvittaessa annetaan happea, naloksonia, glukosia ja tiamiinia.

Vasopressoria tarvittaessa käytetään noradrenaliinia tai metaraminolia. Älä käytä adrenaliinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, difenyylimetaanijohdokset, ATC-koodi: N05BB01

Vaikuttava aine, hydroksitsiinihydrokloridi, on difenyylimetaanijohdannainen, 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 suppressiosta.

Farmakodynaamiset vaikutukset, kliininen teho ja turvallisuus

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 anksiolyyttiseditiivinen profiili. Anksiolyyttinen vaikutus varmistettiin erilaisilla klassisilla psykometrillä testeillä. Ahdistuneisuudesta ja unettomuudesta kärsiville potilaille tehdyissä unipolygrafiitutkimuksissa 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 yhden tunnin kuluttua käytettäessä suun kautta otettavaa lääkemuotoa. Sedatiivinen vaikutus alkaa 30–45 minuutin kuluttua tabletin oton jälkeen. Hydroksitsiinillä on myös spasmolyttinen ja sympatolyttinen vaikutus. Sen affiniteetti muskariinireseptoreihin on heikko. Hydroksitsiinillä on vähäinen analgeettinen vaikutus.

Pediatriset potilaat

Hydroksitsiinihydrokloridin farmakokineettisiä vaikutuksia ja vaikutuksia kutinaan tutkittiin 12 lapsella (keski-ikä 6,1±4,6 vuotta), joilla oli paha atooppinen ihottuma. Jokaiselle annettiin 0,7 mg/kg suun kautta. Kutina väheni selvästi 1–24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Suurempi vaikutus (yli 85 %) havaittiin 2–12 tunnin kuluttua. Kutinaa lievittävä vaikutus säilyy, vaikka seerumissa olevat pitoisuudet olisivat matalat (vain 10 % saavutetusta huippupitoisuudesta). Lapsilla hydroksitsiinihydrokloridin biologiset vaikutukset näyttävät olevan pidempiä kuin mitä voisi odottaa puoliintumisaikojen perusteella.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Hydroksitsiini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua (t_{max}) 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. Hydroksitsiiniabsorptioksen nopeus ja määrä ovat hyvin samanlaisia riippumatta siitä, annetaanko lääke tabletin vai siirapin muodossa. Kerran päivässä toistuvan annoksen jälkeen pitoisuus suurenee 30 %. Suun kautta otetun hydroksitsiinin biologinen hyötyosuus on lihakseen annettuun (i.m.) hydroksitsiiniin verrattuna noin 80 %.

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 annoksen jälkeen.

Hydroksitsiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukkaesteen, joten sikiön pitoisuudet muodostuvat äidin pitoisuuksia suuremmiksi.

Biotransformaatio

Suuri osa hydroksitsiinistä metaboloituu. Päämetaboliitti setiritsiini on karboksyylihappometaboliitti (45 % suun kautta otetusta annoksesta) ja muodostuu alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Tällä metaboliitilla on merkittäviä perifeerisiä H_1 -antagonistimomaisuuksia. 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). Päämetaboliitin, setiritsiinin, puoliintumisaika aikuisilla on noin 10 tuntia. Eri tutkimusten perusteella laskettu elimistön laskennallinen kokonaispuhdistuma on 13 ml/min/kg. Vain 0,8 % annoksesta poistuu muuttumattomana virtsaan. Setiritsiini poistuu pääosin muuttumattomana virtsaan (vastaa 25 % suun kautta otetusta hydroksitsiiniannoksesta).

Erytysryhmät

Iäkkäät potilaat

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 ja 11 tuntia 14-vuotiailla. Annostusta pitää muuttaa lapsia hoidettaessa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Elimistön kokonaispuhdistuma (CL/F) 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroksitsiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 8 koehenkilöllä, joiden munuaistoiminta oli vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 24±7 ml/min). Hydroksitsiiniälistuksen määrä (AUC-arvo) ei muuttunut oleellisesti, kun taas altistus karboksyyli metaboliitti setiritsiinille lisääntyi viisinkertaisesti. Tämä metaboliitti ei poistu tehokkaasti dialyysissä. Jotta setiritsiinimetaboliitin merkittävä kertymistä välttäisiin hydroksitsiinin toistuvan annon jälkeen, hydroksitsiiniannosta pitää pienentää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja kaneilla todettiin sikiöepämuodostumia ja keskenmenoja, kun hydroksitsiinia oli annettu annoksin 50 mg/kg .

Koiralta eristetyissä Purkinjen säikeissä 3 µM hydroksitsiini lisäsi aktiopotentiaalin kestoa viitaten interaktioon kaliumkanavien kanssa repolarisatiovaiheessa. Suuremmilla, 30 µM, pitoisuuksilla havaittiin merkittävä pieneneminen aktiopotentiaalin 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 IC₅₀ 0,62 µM. Kyseinen pitoisuus on 10–60-kertainen terapeuttisiin pitoisuuksiin verrattuna. Tämän lisäksi kardioelektrofysikaaliseen vaikutuksen aikaan saamiseksi vaadittavan hydroksitsiiniannoksen täytyy olla 10–100-kertainen verrattuna niihin, joita tarvitaan salpaamaan H₁- ja 5HT₂ -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 (21 mg/kg suun kautta) kohotti hieman sydämen sykettä ja lyhensi sekä PR-aikaa että QT-aikaa. Sillä ei ollut vaikutusta QRS-aaltoon eikä sykekorjattuun QTc-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 QTc-aikaan vahvistettiin aina 36 mg/kg kerta-annokseen asti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Laktoosimonohydraatti, trikalsiumfosfaatti, esigelatinoitu tärkkelys, natriumlauryylisulfaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Makrogoli, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-/PVDC-/alumiiniläpipainopakkaus: 25 ja 100 tablettia
HDPE-pakkaus polypropeenikorkilla: 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energvej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32633

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.04.2020