

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atarax 2 mg/ml siirappi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Atarax-siirappia sisältää 2 mg hydroksitsiinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra siirappia sisältää 0,95 mg etanolia.

Yksi millilitra siirappia sisältää 750 mg sakkaroosia.

Yksi millilitra siirappia sisältää 0,30 mg natriumbentsoaattia (0,048 mg natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Siirappi

Kirkas, väritön, mentolin ja hasselpähkinän makuinen, makea ja hieman kitkeräkö neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atarax on tarkoitettu:

- vähintään 18-vuotiaille aikuisille ahdistuneisuuden oireenmukaiseen hoitoon
- aikuisille, nuorille ja vähintään 12 kuukauden ikäisille lapsille kutinan oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkäri määrää siirappiannoksen millilitroina, ei milligrammoina. Oraaliliuoksen annostelussa käytetään mittaruiskua, jossa on 0,25 ml:n mitta-asteikko.

Annostus

Ataraxia on käytettävä pienimpinä tehokkaina annoksina ja mahdollisimman lyhyen aikaa.

Aikuiset

- Vähintään 18-vuotiaille aikuisille ahdistuneisuuden oireenmukaiseen hoitoon:

50 mg vuorokaudessa jaettuna kolmeen antokertaan (12,5 mg / 12,5 mg / 25 mg). Lääkäri voi harkintansa mukaan määrätä suuremman ilta-annoksen. Vaikeissa tapauksissa annos voi olla enintään 100 mg vuorokaudessa. Vuorokausiannos on enintään 100 mg.

- Vähintään 18-vuotiaille aikuisille kutinan oireenmukaiseen hoitoon:

Aloitusannos on 25 mg enintään tuntia ennen nukkumaan menoa, jatkossa tarvittaessa enintään 25 mg 3-4 kertaa vuorokaudessa.

Aikuisten vuorokausiannos on enintään 100 mg.

Erytisryhmät

Annos sovitetaan suositeltuun annosalueeseen potilaan hoitovasteen mukaan.

- Iäkkäät
Pitkittyneen vaikutuksen takia suositeltava hoidon aloitusannos on puolet suositusannoksesta. Iäkkäitä potilaita hoidettaessa on käytettävä mahdollisimman pientä annosta. 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. Ks. ao. taulukko 1 ja muuta annosta sen mukaan.

Taulukko 1. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville käytettävät annokset

Ryhmä	Glomerulusten suodatusnopeus, GFR (ml/min)	Prosenttia suositellusta annoksesta
Lievä munuaisten vajaatoiminta	60 – < 90	100 %
Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta	30 – < 60	50 %
Vaikea munuaisten vajaatoiminta	< 30, ei dialyysihoidon tarvetta	25 %
Loppuvaiheen munuaissairaus	< 15, dialyysihoidon tarve	25 % 3 kertaa viikossa

- Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoiminnassa annosta pienennetään kolmanneksella tavanomaisesta annoksesta.
- Pediatriset potilaat (12 kuukauden ikäisistä alkaen)
Ataraxin turvallisuutta ja tehoa alle 12 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavana.

Kutinan oireenmukainen hoito:

Nuoret ja vähintään 12 kuukauden ikäiset lapset: vuorokausiannos on 1–2 mg painokiloa kohden jaettuna useaan annokseen.

40 kg tai sitä vähemmän painavien lasten vuorokausiannos on enintään 2 mg painokiloa kohden. Yli 40 kg painavien lasten vuorokausiannos on enintään 100 mg.

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 elektrolyytitasapainon 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 kehotettava ilmoittamaan heti, jos heille tulee sydänoireita.

Iäkkäät

Pitkittyneen vaikutuksen takia suositeltava hoidon aloitusannos on puolet suositusannoksesta (ks. kohta 4.2). 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 keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Varoitukset, jotka liittyvät apuaineisiin, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,75 mg alkoholia (etanolia) per 5 ml, mikä vastaa 0,95 mg:aa/ml (0,095 % w/v). Alkoholimäärä 5 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 2 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Siirappi sisältää 0,75 g sakkaroosia per 1 ml. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Diabeetikoiden pitää huomioida siirapissa olevan sakkaroosin määrä annoksen ylittäessä 6,5 ml. Sakkaroosi voi olla haitallista hampaille (ks. kohta 6.1).

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,5 mg natriumbentsoaattia per 5 ml, mikä vastaa 0,3 mg:aa/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset 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 hypokalemiata aiheuttavien lääkkeiden kanssa on noudatettava varovaisuutta.

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.

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 antikoliiniesteraasilääkkeiden vaikutuksiin kohdistuva vastavaikutus.

Hoito tulee lopettaa vähintään 5 päivää ennen allergiatestausta tai keuhkoputkien metakolinia litistusta, jotta lääke ei vaikuttaisi koetuloksiin.

Hydroksitsiinin antoa samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjien kanssa tulee välttää.

Hydroksitsiini vähentää adrenaliinin pressorivaikutusta.

Rotilla hydroksitsiinin todettiin vähentävän fenytoiinin antikonvulsivista vaikutusta.

Simetidiiniannoksen 600 mg kahdesti vuorokaudessa on osoitettu suurentavan seerumin hydroksitsiinin pitoisuutta 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.

Setiritsiini-metaboliitilla 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 ekstrapyramidaalihäiriöt, klooniset liikkeet, keskushermoston lamaantuminen, vastasyntyneen hypoksiatilat ja virtsaumpi.

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 haittavaikutuksien kuvaus
Seuraavia haittavaikutuksia on todettu hydroksitsiinin päämetaboliitilla, setiritsiinillä: trombosytopenia, aggressio, depressio, tic, dystonia, parestesia, okulogyyrinen kriisi, ripuli, dysuria, enureesi, astenia, ödeema, painonnousu. Näitä haittoja voi ilmetä myös hydroksitsiinin käytön yhteydessä.
- Erytisyryhmät
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			kiiltymys, sekavuus	desorientaatio, aistiharhat		
Hermosto	uneliaisuus	päänsärky, väsymys, uupumus	heitelhuimaus, unettomuus, vapina	kouristus, dyskinesia		tajunnanmenetykset (synkopee)
Silmät				akkommodaatiohäiriö, näön hämärtyminen		
Sydän				takykardia		kammiooperäiset rytmihäiriöt (kuten käännyvien kärkien takykardia), QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto				hypotonia		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					bronkospasmi	
Ruoansulatuselimistö		suun kuivuminen	pahoinvointi	ummetus, oksentelu		
Maksa ja sappi				poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa		hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset				kutina, eryteematyypinen 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			
Tutkimukset						painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 rytmihäiriötä, 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 lisähapetta. 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 mahahuuhdeltu 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. Fysostigmiinia 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 fysostigmiinia 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 fentiatsiinin, reserpiinin, meprobamaatin tai bentsodiatsepiinien kanssa.

Vaikutusmekanismi

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

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 unipolygrafiattutkimuksissa todettiin, että unen kokonaiskesto piteni, yöllisten heräämisten kokonaisaika väheni ja unen alkuaan kulunut aika lyheni sekä 50 mg:n kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen. Lihaskäntäytystä 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. Hydroksitsiinin istutuksen 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 istukkaestein, 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 -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 hydroksitsiinivuorokausiannoksen 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). Hydroksitsiini-altistuksen määrä (AUC-arvo) ei muuttunut oleellisesti, kun taas altistus karboksyyli metaboliitti setiritsiinille lisääntyi. Tämä metaboliitti ei poistu tehokkaasti dialyysissä. Jotta setiritsiinimetaboliitin merkittäviltä kertymiltä vältyttäisiin hydroksitsiinin toistuvan annon jälkeen, hydroksitsiinivuorokausiannosta 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 selvittävässä tutkimuksessa. Teratogeenisyyttä arvioitiin tiineillä jyrsijöillä. Sikiöpämuodostumia ja keskenmenoja todettiin 50 mg/kg ylittävillä annoksilla. Nämä aiheutuivat norkloorisyklitiinimetaboliitin 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 µM hydroksitsiini-liuos lisäsi aktiopotentiaalin kestoa viitaten interaktioon kaliumkanavien kanssa repolarisaatiovaiheessa. 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 hydroksitsiinipitoisuuden 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

Etanoli (96 %)

Sakkarooosi

Natriumbentsoaatti

Levomentoli

Hasselpähkinän makua jäljittävä aromiaine (sisältää pieniä määriä mm. propyleeniglykolia, vanilliinia, etyyliivanilliinia, sarviapilansiemen uutetta ja liperiöljyä)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskea lasipullo (tyyppi III – Ph.Eur.), jossa polypropeenista valmistettu turvakierrekorkki (sisäpinta on polyeteeniä) ja mittaruisku (polyeteeni/polystyreeni).

200 ml

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

5794

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atarax 2 mg/ml sirap

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Atarax sirap innehåller 2 mg hydroxizinhydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje ml sirap innehåller 0,95 mg etanol.

Varje ml sirap innehåller 750 mg sackaros.

Varje ml sirap innehåller 0,30 mg natriumbensoat (0,048 mg natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sirap

Klar, färglös, söt och svagt besk vätska med mentol-hasselnötsmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atarax är avsett för:

- symptomatisk behandling av ångest hos vuxna från 18 års ålder
- symptomatisk behandling av klåda hos vuxna, ungdomar och barn från 12 månaders ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vid förskrivning av sirapen ska dosen uttryckas i volym (ml) snarare än vikt (mg). Mängden oral lösning ska mätas med hjälp av en oral doseringsspruta graderad i steg om 0,25 ml.

Dosering

Atarax ska användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga tid.

Vuxna

- För symptomatisk behandling av ångest hos vuxna från 18 års ålder:

50 mg per dygn fördelat på tre administreringstillfällen (12,5 mg, 12,5 mg och 25 mg). Det är enligt förskrivarens bedömning om en större dos ska tas på kvällen. Vid svåra fall kan doser upp till 100 mg per dygn användas. Dygnsdosen får inte överskrida 100 mg.

- För symptomatisk behandling av klåda hos vuxna från 18 års ålder:

Startdosen är 25 mg upp till 1 timme före läggdags och sedan vid behov högst 25 mg 3–4 gånger per dygn.

Dygnsdosen för vuxna får inte överskrida 100 mg.

Särskilda patientgrupper

Dosen ska justeras inom angivet dosintervall beroende på hur patienten svarar på behandlingen.

- Äldre
- Det rekommenderas att påbörja behandling med hälften av den rekommenderade dosen på grund av förlängd effekt. Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre. Den maximala dygnsdosen för äldre är 50 mg (se avsnitt 4.4).
- Nedsatt njurfunktion
Vid måttligt till svårt nedsatt njurfunktion används lägre doser, eftersom utsöndringen av cetirizinmetaboliten är mindre. Se tabell 1 nedan och justera dosen enligt anvisningarna.

Tabell 1. Doser för patienter med nedsatt njurfunktion

Grupp	Glomerulär filtrations hastighet, GFR (ml/min)	Procentandel av rekommenderad dos
Lätt nedsatt njurfunktion	60–< 90	100 %
Måttligt nedsatt njurfunktion	30–< 60	50 %
Svårt nedsatt njurfunktion	< 30, ej dialyskrävande	25 %
Terminal njursjukdom	< 15, dialyskrävande	25 % 3 gånger i veckan

- Nedsatt leverfunktion
Vid nedsatt leverfunktion minskas dosen med en tredjedel jämfört med normal dos.
- Pediatrik population (barn från 12 månaders ålder)
Säkerhet och effekt för Atarax för barn under 12 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

För symtomatisk behandling av klåda:

Ungdomar och barn från 12 månader: dygnsdosen är 1–2 mg per kg kroppsvikt uppdelat i flera doser.

Dygnsdosen för barn som väger upp till 40 kg är högst 2 mg per kg kroppsvikt. Dygnsdosen för barn som väger över 40 kg är högst 100 mg.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, cetirizin, andra piperazinderivat, aminofyllin eller etylendiamin.
- Patienter med porfyri.
- Patienter med känd förvärvad eller ärftlig form av förlängning av QT-intervallet.
- Patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet, såsom känd hjärt-kärlsjukdom, uttalad störning i elektrolytbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), plötslig hjärtdöd eller uttalad bradykardi i släkten, samtidig användning av läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet eller inducera torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Gravitet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hydroxizin ska ges med försiktighet till patienter med ökad risk för krampanfall.

Småbarn är mer benägna att få biverkningar relaterade till centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8). Krampanfall har rapporterats mer frekvent hos barn än hos vuxna.

På grund av hydroxizins potentiella antikolinerga effekt ska försiktighet iakttas vid behandling av patienter med glaukom eller urinblåseobstruktion, minskad gastrointestinal rörlighet, myasthenia gravis eller demens.

Dosanpassning kan krävas om hydroxizin används samtidigt med andra CNS-depressiva läkemedel eller läkemedel som har antikolinerga egenskaper (se avsnitt 4.5).

Samtidigt intag av alkohol och hydroxizin ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Förlängning av QT-intervallet

Hydroxizin har förknippats med förlängning av QT-intervallet i elektrokardiogram. Efter marknadsintroduktion har fall av förlängning av QT-intervallet och torsades de pointes rapporterats hos patienter som använt hydroxizin. De flesta av dessa patienter hade andra riskfaktorer, elektrolytstörningar och samtidig annan behandling som kan ha bidragit (se avsnitt 4.8).

Hydroxizin ska användas vid lägsta effektiva dos och under kortast möjliga tid.

Behandling med hydroxizin ska avbrytas om tecken eller symtom som kan förknippas med hjärtarytmi uppträder, och patienten ska omedelbart kontakta sjukvården.

Patienter ska uppmanas att genast rapportera symtom från hjärtat.

Äldre

Det rekommenderas att påbörja behandling med hälften av den rekommenderade dosen på grund av förlängd effekt (se avsnitt 4.2). Hydroxizin rekommenderas inte till äldre patienter på grund av långsammare eliminering av hydroxizin i denna population jämfört med övriga vuxna och ökad risk för biverkningar (t.ex. antikolinerga effekter) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Dosen ska reduceras för patienter med nedsatt leverfunktion och för patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Varningar avseende hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 4,75 mg alkohol (etanol) per 5 ml motsvarande 0,95 mg/ml (0,095 % w/v). Mängden i 5 ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 2 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Sirapen innehåller 0,75 g sackaros per ml. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Vid doser högre än 6,5 ml ska innehållet av sackaros i sirapen beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Sackaros kan vara skadligt för tänderna (se avsnitt 6.1).

Detta läkemedel innehåller 1,5 mg natriumbensoat per 5 ml motsvarande 0,3 mg/ml.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

Samtidig behandling med hydroxizin och läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet eller inducera torsades de pointes, t.ex. klass IA-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid), klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa antipsykotika (t.ex. haloperidol), vissa antidepressiva (t.ex. citalopram, escitalopram), vissa antimalariamedel (t.ex. meflokin, hydroxiklorokin), vissa antibiotika (t.ex. erytromycin,

levofloxacin, moxifloxacin), vissa antimykotika (t.ex. pentamidin), vissa gastrointestinala läkemedel, vissa läkemedel som används vid cancer (t.ex. toremifen, vandetanib) och metadon, ökar risken för hjärtarytmier. Därför är dessa kombinationer kontraindicerade (se avsnitt 4.3).

Kombinationer som kräver försiktighet

Försiktighet ska vidtas vid samtidig användning av läkemedel som inducerar bradykardi och hypokalemi.

Hydroxizin metaboliseras av alkoholdehydrogenas och CYP3A4/5 och en ökning av hydroxizinkoncentrationen i blodet kan förväntas om hydroxizin administreras samtidigt med läkemedel som är kända potenta hämmare av dessa enzymer.

Den potentiell effekt hos hydroxizin ska beaktas då läkemedlet används i kombination med andra läkemedel som har CNS-depressiva effekter eller antikolinerga effekter och doseringen ska då anpassas individuellt. Även alkohol potentiell effekten av hydroxizin.

Hydroxizin antagoniserar effekten av betahistin och kolinesterashämmare.

Behandlingen ska avbrytas minst 5 dagar före allergitest eller bronkial metakolinprovokation för att undvika inverkan på testresultaten.

Samtidig administrering av hydroxizin och monoaminoxidashämmare ska undvikas.

Hydroxizin minskar adrenalinetts pressoreffekt.

Hos råttor konstaterades hydroxizin minska den antikonvulsiva effekten av fenytoin.

Administrering av cimetidin 600 mg två gånger dagligen har visats öka serumkoncentrationen av hydroxizin med 36 % och minska den maximala koncentrationen av metaboliten cetirizin med 20 %.

Hydroxizin hämmar cytochrom P450 2D6 (Ki: 3,9 µmol; 1,7 µg/ml) och kan, vid högre doser, orsaka interaktioner med CYP2D6-substrat.

Hydroxizin har ingen hämmande effekt (vid en koncentration på 100 µmol) på isoenzymerna 1A1 och 1A6 av UDP-glukuronyltransferas i levermikrosomer hos människa. Det hämmar isoenzymerna 2C9, 2C19 och 3A4 av cytochrom P450 vid klart högre koncentrationer än de maximala plasmakoncentrationerna (IC₅₀: 103–140 µmol; 46–52 µg/ml). Därför är det osannolikt att hydroxizin försämrar metabolismen för de läkemedel som utgör substrat för dessa enzymer.

Cetirizinmetaboliten har ingen hämmande effekt (vid en koncentration på 100 µmol) på cytochrom P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4) i levern hos människa eller på isoenzymerna av UDP-glukuronyltransferas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter och fostermissbildningar (se avsnitt 5.3).

Hydroxizin passerar placentabarriären, vilket leder till högre koncentrationer hos fostret än hos modern. Det finns inga epidemiologiska data om exponering för hydroxizin under graviditet.

Därför är hydroxizin kontraindicerat under graviditet.

Förlossning

Hos nyfödda, vilkas mödrar fick hydroxizin under sen graviditet eller förlossning, har följande symptom observerats omedelbart eller några få timmar efter födseln: hypotoni, rörelsestörningar

inklusive extrapyramidala symtom, kloniska rörelser, CNS-depression, neonatal hypoxiska tillstånd och urinretention.

Amning

Cetirizin, den huvudsakliga metaboliten av hydroxizin, utsöndras i bröstmjolk. Även om inga formella studier har utförts angående utsöndringen av hydroxizin i bröstmjolk, har allvarliga biverkningar visats hos nyfödda som ammas av hydroxizinbehandlade mödrar. Hydroxizin är därför kontraindicerat under amning. Amning ska avbrytas om hydroxizinbehandling behövs.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om hydroxizins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Hydroxizin kan orsaka utmattning, svindel, trötthet, synrubbingar och kan därför ha en måttlig eller påtaglig effekt på reaktions- och koncentrationsförmågan. Patienter ska uppmärksammas på detta och uppmanas till försiktighet vid bilkörning och hantering av maskiner. Samtidigt intag av hydroxizin och alkohol eller andra sedativa läkemedel ska undvikas eftersom de förstärker de ovannämnda effekterna.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

- Allmän beskrivning
Biverkningar innefattar främst CNS-depressiva effekter eller paradoxala CNS-stimulerande effekter, antikolinerga eller överkänslighetsreaktioner.
- Biverkningar i tabellform
Tabellen nedan visar de biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade kliniska studier med en frekvens på minst 1 % av patienterna som använt hydroxizin. Studierna inkluderar 735 patienter som fick hydroxizin i doser upp till 50 mg dagligen samt 630 patienter som fick placebo.

Biverkning	Hydroxizin	Placebo
sömnighet	13,74 %	2,70 %
huvudvärk	1,63 %	1,90 %
utmattning	1,36 %	0,63 %
muntorrhet	1,22 %	0,63 %

- Beskrivning av utvalda biverkningar
Följande biverkningar av huvudmetaboliten av hydroxizin, cetirizin, har konstaterats: trombocytopeni, aggression, depression, tic, dystoni, parestesi, okulogyr kris, diarré, dysuri, enures, asteni, ödem, viktökning. Dessa biverkningar kan förekomma även vid användning av hydroxizin.
- Specialgrupper
Inga tillgängliga data.

Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Tabellen nedan visar, per organgrupp och per frekvens, de biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen. Frekvensen har uppskattats genom att använda följande klassificering:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				överkänslighet	anafylaktisk chock	
Psykiska störningar			agitation, förvirring	desorientering, hallucinationer		
Centrala och perifera nervsystemet	sömnighet	huvudvärk, trötthet, utmattning	svindel, sömnlöshet, tremor	krampanfall, dyskinesi		synkope
Ögon				störningar i ackommodation sförmågan, dimsyn		
Hjärtat				takykardi		ventrikulära arytmier (t.ex. torsades de pointes), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)
Blodkärl				hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					bronkospasmer	
Magtarmkanalen		muntorrhet	illamående	förstoppning, kräkningar		
Lever och gallvägar				onormala värden i leverfunktionstest		hepatit
Hud och subkutan vävnad				klåda, erytemliknande utslag, makulopapulösa utslag, urtikaria, dermatit	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, akut generaliserad pustulos, angioödem, erythema fixum, ökad svettning	bullösa utslag (t.ex. toxisk epidermal nekrolys, pemfigoid)
Njuror och urinvägar				urinretention		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			sjukdomskänsla, feber			
Undersökningar						viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso-och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom som observerats efter en stor överdos har huvudsakligen samband med överdriven antikolinerg belastning, CNS-depression eller paradoxal CNS-stimulering. Symtomen innefattar illamående, kräkningar, takykardi, feber, sömnhet, försvagad pupillreflex, tremor, förvirring eller hallucinationer. Dessa effekter kan följas av sänkt medvetandegrad, andningsdepression, krampanfall, hypotoni eller hjärtarytmier inklusive bradykardi. Som följd kan fördjupad koma och kardiopulmonär kollaps inträffa.

Luftvägar, andning och cirkulationsstatus måste noggrant övervakas, patienten ska vara under kontinuerlig EKG-övervakning och adekvat syretillförsel ska vara tillgänglig. Övervakning av hjärtverksamhet och blodtryck ska ske tills patienten varit symptomfri i 24 timmar. Om patientens psykiska tillstånd avviker från normalt ska eventuell samtidig användning av andra läkemedel eller alkohol utredas. Vid behov ska syre, naloxon, glukos och tiamin ges.

Om vasopressor behövs ska noradrenalin eller metaraminol användas. Adrenalin ska inte användas.

Kräkrotssirap ska inte ges till patienter som har symtom eller hos vilka snabb sänkning av medvetandenivån, koma eller krampanfall är möjliga, eftersom detta kan leda till aspirationspneumoni. Om patienten har tagit kliniskt betydande mängder av läkemedlet, kan en ventrikelsköljning och före det en endotrakeal intubation utföras. Aktivt kol kan lämnas i magen, men det finns endast begränsade data avseende dess effekt. Det är osannolikt att hemodialys eller hemoperfusion skulle vara till nytta. Det finns ingen specifik antidot.

Litteratordata visar att när det är fråga om svåra, livsfarliga och svårbehandlade antikolinerga effekter för vilka andra läkemedel inte är till hjälp kan det vara nyttigt att pröva en behandlingsdos av fysostigmin. Fysostigmin ska inte användas enbart för att hålla patienten vaken. Om patienten har tagit cykliska antidepressiva samtidigt med hydroxizin kan fysostigmin orsaka epileptiska anfall och svårbehandlat hjärtstopp. Fysostigmin ska också undvikas om patienten har hjärtledningsstörning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lugnande medel, ataraktika. ATC-kod: N05BB01.

Den aktiva substansen, hydroxizinhydroklorid, är ett difenylmetanderivat som inte tillhör samma kemiska grupp som fentiaziner, reserpin, meprobamat eller bensodiazepiner.

Verkningsmekanism

Hydroxizinhydroklorid är inte ett kortikalt dämpande medel, men dess effekt kan bero på suppression av aktiviteten av vissa viktiga subkortikala områden i centrala nervsystemet.

Farmakodynamisk effekt

Läkemedlet har experimentellt konstaterats ha antihistamineffekter och bronkodilaterande effekter, och effekterna har bekräftats kliniskt. Dess antiemetiska effekt har dessutom påvisats i både apomorfintest och veriloidtest. Farmakologiska och kliniska studier har visat att hydroxizin vid terapeutiska doser inte ökar gastrisk utsöndring eller aciditet och i de flesta fallen har det en lindrig antisekretorisk effekt. Hudsvullnad och rodnad hos friska frivilliga vuxna och barn har visats minska när histamin eller antigener först har injicerats i huden. Hydroxizin har också visat sig vara effektivt vid lindring av klåda vid olika typer av nässelutslag-, eksem- och dermatitfall.

Vid nedsatt leverfunktion kan antihistamineffekten av en engångsdos förlängas upp till 96 timmar efter intag av läkemedlet.

EEG-undersökningar på friska frivilliga har visat att läkemedlet har en anxiolytisk-sedativ profil. Den anxiolytiska effekten säkerställdes i olika klassiska psykometriska test. I polysomnografiundersökningar på patienter med ångest och sömnlöshet konstaterades att den totala varaktigheten av sömnen ökade, den totala tiden för nattliga uppvaknanden minskade och tiden det tog att somna minskade både efter en engångsdos på 50 mg och efter upprepade doser. Muskelspänningen minskade hos patienter med ångest vid en daglig dos på 3 x 50 mg. Inga minnesstörningar observerades. Hos patienter med ångest förekom inga abstinenssymtom efter 4 veckors behandling.

Insättande av effekt

Antihistamineffekten börjar cirka 1 timme efter intag av oral dos. Den sedativa effekten börjar 5-10 minuter efter intag av sirap och 30-45 minuter efter intag av tablett.

Hydroxizin har också spasmolytisk och sympatolytisk effekt. Dess affinitet för muskarinreceptorer är låg. Hydroxizin har en låg analgetisk effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hydroxizin absorberas snabbt från magtarmkanalen. Maximal plasmanivå (C_{max}) uppnås cirka två timmar efter oral administrering. Efter engångsdoser om 25 mg och 50 mg till vuxna är C_{max} 30 ng/ml respektive 70 ng/ml. Hastighet och omfattning av exponering för hydroxizin är ungefär densamma om det ges som tablett eller sirap. Efter upprepad dosering en gång dagligen ökar koncentrationen med 30 %. Biotillgängligheten för oralt administrerat hydroxizin jämfört med intramuskulär administrering är cirka 80 %. Efter intramuskulär administrering av en engångsdos om 50 mg är C_{max} 65 ng/ml.

Distribution

Hydroxizin distribueras i stor omfattning i kroppen och är generellt mer koncentrerat i vävnader än i plasma. Den skenbara distributionsvolymen är 7–16 l/kg hos vuxna. Hydroxizin tas upp i huden efter oral administrering. Hudkoncentrationerna av hydroxizin är högre än serumkoncentrationerna både efter administrering av en engångsdos och efter administrering av upprepade doser. Hydroxizin passerar blod-hjärnbarriären och placentabarriären vilket leder till högre koncentration hos fostret än hos modern.

Metabolism

Hydroxizin metaboliseras i hög grad. Bildningen av huvudmetaboliten cetirizin, en karboxylsyrametabolit (45 % av oral dos), medieras av alkoholdehydrogenas. Denna metabolit har betydande perifera H_1 -antagonistegenskaper. Övriga identifierade metaboliter inkluderar en N-dealkylerad och en O-dealkylerad metabolit med plasmahalveringstid på 59 timmar. Dessa metaboliter bildas i huvudsak via CYP3A4/5.

Eliminering

Hydroxizins halveringstid är cirka 14 timmar (7–20 timmar) hos vuxna. Total clearance som beräknats utifrån olika studier är 13 ml/min/kg. Endast 0,8 % av dosen utsöndras oförändrad i urin. Huvudmetaboliten cetirizin utsöndras huvudsakligen oförändrad i urin (25 % av oral hydroxizindos och 16 % av intramuskulär hydroxizindos).

Särskilda patientgrupper

- Äldre
Hydroxizins farmakokinetik undersöktes hos 9 äldre friska försökspersoner ($69,5 \pm 3,7$ år) efter en oral engångsdos om 0,7 mg/kg. Hydroxizins halveringstid för eliminering ökade till 29 timmar och den skenbara distributionsvolymen ökade till 22,5 l/kg. Minskning av dygnsdosen av hydroxizin rekommenderas till äldre patienter (se avsnitt 4.2).

- Pediatrisk population
Hydroxizins farmakokinetik utvärderades hos 12 barn ($6,1 \pm 4,6$ år; $22,0 \pm 12,0$ kg) efter en oral engångsdos om 0,7 mg/kg. Beräknat plasmaclearance var cirka 2,5 gånger högre än hos vuxna. Halveringstiden var kortare än hos vuxna. Den var cirka 4 timmar hos barn i 1 års ålder och 11 timmar hos barn i 14 års ålder. Doseringen bör justeras till barn (se avsnitt 4.2).
- Nedsatt leverfunktion
Hos försökspersoner med leverdysfunktion sekundärt till primär biliär cirros var total clearance cirka 66 % av den hos normala försökspersoner. Halveringstiden ökade till 37 timmar och serumkoncentrationen av karboxylmetaboliten cetirizin var högre än hos unga patienter med normal leverfunktion. Dygnsdosen ska minskas eller dosintervallet förlängas vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).
- Nedsatt njurfunktion
Hydroxizins farmakokinetik studerades hos 8 försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 24 ± 7 ml/min). Exponeringen (AUC) för hydroxizin förändrades inte i någon betydande grad medan exponeringen för karboxylmetaboliten cetirizin ökade. Denna metabolit avlägsnas inte effektivt genom dialys. För att undvika betydande ackumulering av cetirizinmetaboliten efter upprepad dosering av hydroxizin, ska dygnsdosen av hydroxizin reduceras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studieresultat har inte visat några särskilda hot mot människa i vanliga studier avseende farmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet. Teratogenicitet utvärderades hos dräktiga gnagare. Fostermissbildningar och missfall konstaterades vid doser högre än 50 mg/kg. Dessa orsakades av ackumulering av norklorcyklizinmetaboliten. Teratogena doser var betydligt högre än de terapeutiska doser som ges till människa. Hydroxizins karcinogenicitet har inte undersökts i djurstudier. Läkemedlet är dock inte mutagent och användning av läkemedlet har inte förknippats med en ökad risk för bildning av tumörer under den omfattande kliniska erfarenheten från flera årtionden.

Hydroxizininlösning med en koncentration på 3 μM ökade varaktigheten av aktionspotentialen i isolerade Purkinje-fibrer från hund vilket tyder på interaktion med kaliumkanalerna som är involverade i repolariseringsfasen. Vid högre koncentrationer, 30 μM , observerades en markant minskning av varaktigheten av aktionspotentialen vilket tyder på en eventuell interaktion med kalcium- och/eller natriumkanalernas strömmar. Hydroxizin orsakade hämning av kaliumströmmen i ether-a-go-go-related (hERG)-genkanaler hos människa. Dessa kanaler är uttryckta i däggdjursceller. Hämningen sker med en koncentration på IC_{50} 0,62 μM . Denna koncentration är mellan 10 och 60 gånger högre än terapeutiska koncentrationer. De hydroxizinkoncentrationer som krävs för att ge elektrofysiologiska effekter på hjärtat är dock 10 till 100 gånger högre än de som krävs för att blockera H_1 - och 5-HT_2 -receptorer. Hos obundna, ej sövda hundar som monitorerats med telemetri, gav hydroxizin och dess enantiomerer liknande kardiovaskulära profiler om än med några mindre skillnader. I den första telemetristudien på hund gav hydroxizin en något ökad hjärtfrekvens och förkortade både PR- och QT-intervallet. Det gav ingen inverkan på QRS-vågen och QTc-intervallet, och därmed är dessa små förändringar sannolikt inte av klinisk relevans vid normala terapeutiska doser. Liknande effekter på hjärtfrekvensen eller PR-intervallet har observerats i en annan telemetristudie på hund, där avsaknaden av effekter av hydroxizin på QTc-intervallet bekräftades vid en oral engångsdos upp till 36 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol (96 %)
Sackaros

Natriumbensoat

Levomentol

Hasselnötsarom (innehåller små mängder av bl.a. propylenglykol, vanillin, etylvanillin, extrakt från bockhornsklöverfrö, olja från libbsticka)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska (typ III Ph.Eur.) med ett barnsäkert skruvlock av polypropen (en innerförslutning av polyeten) och en doseringsspruta (polyeten/polystyren).

200 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma Oy Finland

Bertel Jungs plats 5

02600 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5794

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 juni 1969

Datum för den senaste förnyelsen: 30 oktober 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.02.2023