

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ATARAX®

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25mg ή 100mg Hydroxyzine dihydrochloride

Τα 5ml ποσίμου διαλύματος περιέχουν 10mg Hydroxyzine dihydrochloride

Κάθε φύσιγγα ενέσιμου διαλύματος των 2ml περιέχει 100mg Hydroxyzine dihydrochloride

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Πόσιμο διάλυμα.

Ενέσιμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Για βραχυχρόνια συμπτωματική αντιμετώπιση αγχωδών εκδηλώσεων, σε ενήλικες
- Για συμπτωματική αντιμετώπιση κνησμού
- Ως ηρεμιστικό κατά την προεγχειρητική αγωγή

### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

Τα Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και το Πόσιμο Διάλυμα λαμβάνονται από το στόμα.

Το ενέσιμο διάλυμα χορηγείται ενδομυκικά στο άνω έξω τεταρτημόριο του γλουτού.

#### Ενήλικες:

*Για βραχυχρόνια συμπτωματική αντιμετώπιση αγχωδών εκδηλώσεων:*

50mg ημερησίως διηρημένα σε τρεις μεμονωμένες χορηγήσεις των 12,5-12,5-25mg.

Σε σοβαρότερα περιστατικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν δόσεις έως το ανώτερο 300mg ημερησίως.

*Για συμπτωματική αντιμετώπιση κνησμού:*

Δόση έναρξης 25mg πριν από την ανάπαυση. Εάν κριθεί απαραίτητο μπορούν να δοθούν στη συνέχεια δόσεις μέχρι το ανώτερο 25mg, 3-4 φορές ημερησίως.

*Ως ηρεμιστικό κατά την προεγχειρητική αγωγή:*

50-200mg ημερησίως σε 1 έως 2 χορηγήσεις:

Εφάπαξ χορήγηση 1 ώρα πριν από την επέμβαση. Μπορεί να προηγηθεί μία χορήγηση το βράδυ πριν από τη χορήγηση αναισθησίας.

Η μέγιστη εφάπαξ δόση σε ενήλικες δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200mg, ενώ η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 300mg.

#### Παιδιά (από 12 μηνών)

*Για συμπτωματική αντιμετώπιση κνησμού:*

- από 12 μηνών έως 6 ετών: 1mg/kg σ.β. ημερησίως, αυξανόμενη αν είναι απαραίτητο μέχρι το ανώτερο 2,5mg/kg σ.β. ημερησίως, σε διηρημένες δόσεις.
- άνω των 6 ετών: 1mg/kg σ.β. ημερησίως, αυξανόμενο αν είναι απαραίτητο μέχρι το ανώτερο 2mg/kg σ.β. ημερησίως, σε διηρημένες δόσεις.

*Ως ηρεμιστικό κατά την προεγχειρητική αγωγή:*

Εφάπαξ χορήγηση 1mg/kg σ.β. μία ώρα πριν από την επέμβαση. Μπορεί να προηγηθεί χορήγηση 1mg/kg σ.β. τη νύχτα πριν από τη χορήγηση αναισθησίας.

Τροποποιήσεις δοσολογίας

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται μέσα στα συνιστώμενα όρια δόσεων, ανάλογα με την απάντηση του ασθενούς στην θεραπεία.

Στους ηλικιωμένους συνιστάται έναρξη της θεραπείας με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης, λόγω παρατεταμένης δράσης.

Σε ασθενείς με δυσλειτουργία του ήπατος συνιστάται η ελάττωση της ημερήσιας δόσης κατά 33%.

Η δοσολογία πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια, λόγω μειωμένης αποβολής του μεταβολίτου σετιριζίνη.

#### **4.3. Αντενδείξεις**

- Ιστορικό υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος, στη σετιριζίνη, σε άλλα παράγωγα της πιπεραζίνης, στην αμινοφυλλίνη ή την αιθυλενοδιαμίνη.
- Ασθενείς που πάσχουν από πορφυρία.
- Κύηση, τοκετός και γαλουχία (βλέπε κεφ. 4.6).
- Η ενδαρτηριακή και η υποδόρια οδός χορήγησης αντενδείκνυται για το ενέσιμο διάλυμα υδροξυζίνης.

Το πόσιμο διάλυμα Atarax 10 mg/5 ml περιέχει 0,75 g σακχαρόζης ανά ml. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης – ισομαλτάσης δεν πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

Τα δισκία Atarax περιλαμβάνουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

#### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με οργανική βλάβη του εγκεφάλου, αυξημένη πιθανότητα για σπασμούς ή επιληψία.

Τα παιδιά είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ (βλέπε 4.8). Σπασμοί έχουν αναφερθεί συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενηλίκους.

Λόγω αντιχολινεργικών ιδιοτήτων χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα, υπερτροφία του προστάτου, επίσχεση ούρων, μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνος, βαρεία μυασθένεια ή άνοια.

Απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε σύγχρονη χορήγηση με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ ή αντιχολινεργικά φάρμακα (βλέπε 4.5).

Η σύγχρονη κατανάλωση οινόπνευματος πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε 4.5).

Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα για καρδιακή αρρυθμία ή λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ένα δυνητικά αρρυθμογόνο φάρμακο.

Στους ηλικιωμένους συνιστάται έναρξη της θεραπείας με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης, λόγω παρατεταμένης δράσης.

Σε ασθενείς με δυσλειτουργία του ήπατος ή με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται ελάττωση της δόσης (βλέπε 4.2).

Πριν από την ενδομυϊκή χορήγηση του ενέσιμου διαλύματος βεβαιωθείτε ότι η βελόνη της σύριγγας δεν βρίσκεται σε αγγείο.

Η εκ λάθους υποδόρια χορήγηση του ενέσιμου διαλύματος προκαλεί αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης ιστών θρομβοβλεβίτις και σε σπάνιες περιπτώσεις τοπική νέκρωση ιστών ή μακράς διαρκείας πόνος έχουν αναφερθεί έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση. Η ενδοφλέβια χορήγηση συχετίζεται επίσης με δυνητικό κίνδυνο τυχαίας ενδαρτηριακής ένεσης, η οποία προκαλεί αρτηριακή θρόμβωση και συνεπακόλουθη νέκρωση ιστών.

Σε δόση άνω των 6,5 ml του πόσιμου διαλύματος Atarax 10 mg/5ml, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η περιεκτικότητα σε σακχαρόζη. Η σακχαρόζη μπορεί να είναι επιβλαβής για τα δόντια.

Το πόσιμο διάλυμα Atarax 10 mg/5ml περιέχει μικρές ποσότητες (0,1 % όγκους) αιθανόλης (αλκοόλης). Η συγκέντρωση αλκοόλης μετά τη χορήγηση 100 ml πόσιμου διαλύματος (που ισοδυναμεί με 200 mg υδροξυζίνης) ανέρχεται στα 100 mg, που ισοδυναμούν με 2 ml μπύρας ή 1 ml κρασιού. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που υποφέρουν από αλκοολισμό, σε εγκύους γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν, σε παιδιά και σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατοπάθειες ή επιληψία.

Επιβάλλεται η διακοπή της θεραπείας τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τις διαγνωστικές δοκιμασίες για αλλεργία και την πρόκληση βρογχοσπασμού με μεταχολίνη, για να αποφευχθεί ο επηρεασμός των αποτελεσμάτων αυτών των δοκιμασιών.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η σύγχρονη χορήγηση της υδροξυζίνης με κατασταλτικά του ΚΝΣ και αντιχολινεργικά ενισχύει τη δράση των φαρμάκων αυτών και επιβάλλει την εξατομίκευση και προσαρμογή της δοσολογίας.

Το οινόπνευμα ενισχύει τη δράση της.

Η υδροξυζίνη ανταγωνίζεται της δράσης της βήτα-ιστίνης και των αναστολέων της χολινεστεράσης.

Επιβάλλεται η διακοπή της θεραπείας τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τις διαγνωστικές δοκιμασίες για αλλεργία και την πρόκληση βρογχοσπασμού με μεταχολίνη, για να αποφευχθεί ο επηρεασμός των αποτελεσμάτων αυτών των δοκιμασιών.

Η χορήγηση του Atarax σε συνδυασμό με αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης πρέπει να αποφεύγεται.

Το Atarax εμποδίζει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης η οποία προκαλείται από την αδρεναλίνη.

Στους αρουραίους ανταγωνίζεται την αντισπασμωδική δράση της φαιντοίνης. Η σιμετιδίνη σε δόση 600mg x 2ημερησίως αυξάνει τις συγκεντρώσεις της υδροξυζίνης

στον όρο του αίματος κατά 36%, ενώ ελαττώνει κατά 20% τις μέγιστες συγκεντρώσεις του μεταβολίτου σετιριζίνη.

Η υδροξυζίνη είναι αναστολέας του κυτοχρώματος CYP2D6 και μπορεί σε μεγάλες δόσεις να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις με τα υποστρώματα του CYP2D6.

Η υδροξυζίνη σε συγκέντρωση 100μM δεν αναστέλλει τις ισομορφές 1A1 και 1A6 της UDP-γλυκουρονυλτρανσφεράσης στα μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος. Αναστέλλει όμως τις ισομορφές 2C9, 2C19 και 3A4 του κυτοχρώματος P<sub>450</sub> σε συγκεντρώσεις (IC 50) από 103 μέχρι 140μM, που αντιστοιχούν σε 46 μέχρι 52μg/ml που υπερβαίνουν κατά πολύ τα ανώτατα στο πλάσμα.. Οι τιμές αυτές υπερβαίνουν κατά πολύ τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η σετιριζίνη, μεταβολίτης της υδροξυζίνης, σε συγκέντρωση 100μM, δεν αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4) του ανθρώπινου ήπατος ή τις ισομορφές της UDP-γλυκουρονυλστρανσφεράσης. Επομένως είναι απίθανο να επηρεάζει η υδροξυζίνη το μεταβολισμό φαρμάκων, τα οποία αποτελούν υπόστρωμα για αυτά τα ένζυμα.

Επειδή η υδροξυζίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, μπορεί να αναμένεται αύξηση των συγκεντρώσεών της στο αίμα, όταν συγχρηγηθεί με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι ισχυροί αναστολείς την ηπατικών ενζύμων. Εντούτοις, όταν αναστέλλεται μία μόνο μεταβολική οδός, αυτή μπορεί να αντισταθμίζεται εν μέρει από την άλλη μεταβολική οδό.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική λειτουργία.

Η υδροξυζίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα προκαλώντας υψηλότερες συγκεντρώσεις στο έμβρυο από ότι στη μητέρα.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν υδροξυζίνη κατά το τέλος της κύησης ή/και κατά τον τοκετό, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα συμπτώματα αμέσως ή λίγες μόνο ώρες μετά τη γέννηση: υποτονία, κινητικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμιδικών διαταραχών, κλονικούς σπασμούς, καταστολή του ΚΝΣ, νεογνική υποξία ή επίσχεση ούρων.

Δια τούτο η υδροξυζίνη δεν πρέπει να χορηγείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τον τοκετό.

Η υδροξυζίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η γαλουχία πρέπει να σταματήσει εάν η χορήγηση της υδροξυζίνης κρίνεται απαραίτητη.

#### **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η υδροξυζίνη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα αντίδρασης και συγκέντρωσης. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για αυτήν την πιθανότητα και να τους γίνεται σύσταση να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

Σύγχρονη κατανάλωση οινοπνεύματος ή άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ πρέπει να αποφεύγεται, επειδή επιδεινώνει αυτές τις καταστάσεις.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται κυρίως με την κατασταλτική δράση της υδροξυζίνης επί του ΚΝΣ ή την παράδοση διέγερση του ΚΝΣ, με την αντιχολινεργική δράση ή με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Εχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

##### Καρδιακές διαταραχές

Ταχυκαρδία  
Οφθαλμικές διαταραχές  
Διαταραχές προσαρμογής, θάμβος οράσεως  
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος  
Δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ναυτία, έμετος  
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  
Κόπωση, κακουχία, πυρεξία  
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος  
Αναφυλακτικό σοκ, υπερευαισθησία  
Παρακλινικές εξετάσεις  
Μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες  
Διαταραχές του νευρικού συστήματος  
Σπασμοί, ζάλη, δυσκινησία, κεφαλαλγία, αϋπνία, καταστολή, υπνηλία, τρόμος  
Ψυχιατρικές διαταραχές  
Διέγερση, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, παραισθήσεις  
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών  
Κατακράτηση ούρων  
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου  
Βρογχόσπασμος  
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  
Αγγειονευρωτικό οίδημα, δερματίτις, κνησμός, ερυθρηματώδες ή κηλιδο-βλατιδώδες εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, κνίδωση, τοπικό φαρμακευτικό εξάνθημα.  
Αγγειακές διαταραχές  
Υπόταση

Σε σπάνιες περιπτώσεις η ενδομυϊκή χορήγηση του ενέσιμου διαλύματος έχει προκαλέσει τοπικό άλγος μακράς διάρκειας.

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται μετά από μια σημαντική υπερδοσολογία υδροξυζίνης σχετίζονται κυρίως με υπερβολική αντιχολινεργική δράση, καταστολή του ΚΝΣ ή παράδοξη διέγερση του ΚΝΣ. Περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ταχυκαρδία, πυρεξία, υπνηλία, διαταραχή του αντανακλαστικού της κόρης του οφθαλμού, τρόμο, σύγχυση, ή παραισθήσεις.

Ενδέχεται να ακολουθήσουν ελάττωση του επιπέδου συνείδησης, καταστολή της αναπνοής, σπασμοί, υπόταση ή καρδιακή αρρυθμία. Ακολούθως μπορεί να επέλθουν βαθύτερο κώμα και καρδιοαναπνευστική κατέρευση.

Επιβάλλεται ο προσεκτικός έλεγχος των αεραγωγών, της αναπνοής και της κυκλοφορίας με συνεχή ΗΚΓ καταγραφή. Η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης συνεχίζεται μέχρις ότου ο ασθενής παραμείνει ελεύθερος συμπτωμάτων για 24 ώρες. Ασθενείς με διαταραχή της νοητικής λειτουργίας πρέπει να ελέγχονται για ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων ή οινοπνεύματος και πρέπει να τους χορηγείται οξυγόνο, ναλοξόνη, γλυκόζη και θειαμίνη εάν κρίνεται αναγκαίο.

Εάν χρειάζεται αγγειοκινητικό φάρμακο, χρησιμοποιείται νορεπινεφρίνη ή μεταραμινόλη. Δεν πρέπει να γίνει χρήση επινεφρίνης.

Δεν πρέπει να χορηγείται σιρόπι ιπεκακουάνας σε ασθενείς με συμπτώματα ή σε εκείνους που ενδέχεται να εμφανίσουν λήθαργο, κώμα ή σπασμούς, επειδή υπάρχει κίνδυνος πνευμονίας απο αναρρόφηση.

Συνιστάται πλύση στομάχου έπειτα από ενδοτραχειακή διασωλήνωση, εφόσον έχει λάβει από το στόμα κλινικώς σημαντική ποσότητα φαρμάκου. Ενεργοποιημένος άνθρακας μπορεί να εισαχθεί στο στομάχι, αν και η αποτελεσματικότητά του δεν υποστηρίζεται από επαρκή δεδομένα.

Η χρησιμότητα της αιμοδιύλισης αμφισβητείται.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

Βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι σε περίπτωση σοβαρών απειλητικών για τη ζωή και παρατεταμένων αντιχολινεργικών εκδηλώσεων που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα φάρμακα, μια δοκιμαστική θεραπευτική δόση φυσοστιγμίνης μπορεί να είναι χρήσιμη. Η φυσοστιγμίνη δεν πρέπει να χορηγηθεί μόνο για να κρατηθεί ο ασθενής σε εγρήγορση. Εάν ο ασθενής έχει λάβει ταυτόχρονα κυκλικά αντικαταθλιπτικά, η χρήση φυσοστιγμίνης μπορεί να επιφέρει σπασμούς και μη ανατάξιμη καρδιακή παύση. Επίσης αποφύγετε τη φυσοστιγμίνη σε ασθενείς με διαταραχή της καρδιακής αγωγιμότητας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

#### Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Η υδροξυζίνη είναι ένας αγχολυτικός παράγοντας.

Κωδικός ATC N05BB01

Το δραστικό συστατικό του, η διυδροχλωρική υδροξυζίνη, είναι ένα παράγωγο του διφαινυλμεθανίου, που δεν έχει χημική συγγένεια με τις φαινοθειαζίνες, τη ρεσερπίνη, τη μεπροβαμάτη ή τις βενζοδιαζεπίνες.

#### Μηχανισμός δράσης

Η υδροχλωρική υδροξυζίνη δεν καταστέλλει τον εγκεφαλικό φλοιό, η δράση της οφείλεται σε καταστολή της δραστηριότητας ορισμένων σημαντικών κέντρων στην υποφλοιϊκή περιοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

#### Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Υπάρχουν πειραματικές αποδείξεις και κλινική επιβεβαίωση της αντισταμινικής και βρογχοδιασταλτικής δράσης της υδροξυζίνης. Έχει επίσης αποδειχθεί η αντιεμετική δράση της, τόσο με τη δοκιμασία της απομορφίνης όσο και με τοτέστ του veriloid. Φαρμακολογικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η υδροξυζίνη σε θεραπευτική δόση δεν αυξάνει τη γαστρική έκκριση ή την οξύτητα, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις έχει ήπια αντιεκκριτική δραστηριότητα. Έχει αποδειχθεί τόσο σε υγιείς ενήλικους όσο και σε παιδιά ελάττωση των αντιδράσεων πομπού και ερυθήματος, που προκαλούνται από ενδοδερμική ένεση ισταμίνης ή αντιγόνων. Η υδροξυζίνη έχει επίσης δείξει την αποτελεσματικότητά της στην ανακούφιση από τον κνησμό, που οφείλεται σε διάφορες μορφές κνίδωσης, εκζέματος και δερματίτιδας.

Σε περίπτωση διαταραχής των ηπατικών λειτουργιών, η αντισταμινική δράση εφάπαξ δόσης υδροξυζίνης μπορεί να παραταθεί μέχρι 96 ώρες από τη λήψη.

Ηλεκτροεγκεφαλικές καταγραφές σε υγιείς εθελοντές τεκμηριώνουν την αγχολυτική-πραϋντική εικόνα της υδροξυζίνης. Η αγχολυτική δράση επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς με τη χρήση διάφορων κλασικών ψυχομετρικών δοκιμασιών. Πολλαπλές καταγραφές στο κατ'άλλους υπνογράφημα ασθενών με άγχος και αύπνια απέδειξαν αύξηση του ολικού χρόνου ύπνου, ελάττωση του ολικού χρόνου των νυχτερινών αφυπνίσεων και ελάττωση του λανθάνοντος χρόνου επέλευσης του ύπνου, τόσο από εφάπαξ δόση όσο και έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις 50mg.

Ελάττωση της μυϊκής τάσης διαπιστώθηκε σε αγχώδεις ασθενείς με ημερήσια δόση 3x50mg. Δεν διαπιστώθηκε έκπτωση της μνήμης. Δεν εμφανίστηκαν συμπτώματα και σημεία απόσυρσης σε αγχώδεις ασθενείς έπειτα από θεραπεία 4 εβδομάδων.

### Εναρξη δράσης

Η αντισταμινική δράση αρχίζει περίπου έπειτα από 1 ώρα με τις από του στόματος φαρμακοτεχνικές μορφές. Το κατασταλτικό αποτέλεσμα αρχίζει έπειτα από 5-10 λεπτά με τις από του στόματος υγρές μορφές και έπειτα από 30-45 λεπτά με τα δισκία. Η υδροξυζίνη εμφανίζει επίσης σπασμολυτική και συμπαθολυτική δράση. Εμφανίζει μικρού βαθμού συγγένεια με τους μουςκαρινικούς υποδοχείς και ήπια αναλγητική δραστηριότητα.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η υδροξυζίνη απορροφάται ταχύτατα από το γαστρεντερικό. Το ανώτατο επίπεδο στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) επιτυγχάνεται δύο περίπου ώρες μετά τη λήψη από το στόμα. Εφάπαξ δόση από το στόμα 25 και 50mg σε ενήλικους επιτυγχάνεται C<sub>max</sub> 30 και 70ng/ml, αντιστοίχως. Ο ρυθμός και η έκταση της έκθεσης στην υδροξυζίνη είναι παρόμοια, όταν χορηγείται σε μορφή δισκίου ή πόσιμου διαλύματος. Σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται κατά 30%. Η βιοδιαθεσιμότητα της υδροξυζίνης σε χορήγηση από το στόμα σε σύγκριση με την ενδομυϊκή χορήγηση είναι περίπου 80%. Έπειτα από εφάπαξ ενδομυϊκή χορήγηση 50mg η C<sub>max</sub> είναι 65ng/ml.

### Κατανομή

Η υδροξυζίνη εμφανίζει ευρεία κατανομή στο σώμα και μεγαλύτερες ακόμα γενικά συγκεντρώσεις στους ιστούς από ό,τι στο πλάσμα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής στους ενήλικους είναι 7 μέχρι 16l/kg. Η υδροξυζίνη εισχωρεί και στο δέρμα έπειτα από χορήγηση από το στόμα, οι δε δερματικές συγκεντρώσεις της είναι ανώτερες εκείνων του πλάσματος, τόσο σε εφάπαξ χορήγηση όσο και σε επαναλαμβανόμενες δόσεις. Η υδροξυζίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό καθώς και τον πλακούντα, προκαλώντας μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο κύημα από ό,τι στη μητέρα.

### Βιομετατροπή

Η υδροξυζίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό. Η κύρια μεταβολική οδός παράγει σετιριζίνη, ένα καρβοξυλικό μεταβολίτη (45% της από του στόματος δόσης). Ο μεταβολίτης αυτός διαθέτει σημαντικές περιφερικές H<sub>1</sub> ανταγωνιστικές ιδιότητες. Έχουν ταυτοποιηθεί πολλοί άλλοι μεταβολίτες, μεταξύ των οποίων ένας N-dealkylated μεταβολίτης και ένας O-dealkylated μεταβολίτης με ημιπερίοδο ζωής στο πλάσμα 59 ώρες.

### Αποβολή

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της υδροξυζίνης στους ενήλικους είναι περίπου 14 ώρες (όρια: 7 μέχρι 20 ώρες). Η φαινομενική ολική κάθαρση, υπολογιζόμενη από τα αποτελέσματα πολλών μελετών, είναι 13ml/min/kg. Μόνο το 0,8% της δόσης αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα. Ο μείζων μεταβολίτης σετιριζίνη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητος στα ούρα (25% και 16% της δόσης της υδροξυζίνης από το στόμα ή ενδομυϊκώς, αντιστοίχως).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της υδροξυζίνης μελετήθηκε σε 9 υγιείς ηλικιωμένους (69,5 ± 3,7 έτη) έπειτα από εφάπαξ δόση 0,7mg/kg από το στόμα. Η ημιπερίοδος αποβολής της υδροξυζίνης παρατάθηκε σε 29 ώρες και ο όγκος κατανομής αυξήθηκε σε 22,5l/kg. Επομένως συνιστάται η ελάττωση της ημερήσιας δόσης της υδροξυζίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε 4,2).

### Παιδιά

Η φαρμακοκινητική της υδροξυζίνης εκτιμήθηκε σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $6,1 \pm 4,6$  ετών, με σωματικό βάρος  $22,0 \pm 12,0$ kg, έπειτα από εφάπαξ δόση  $0,7$ mg/kg από το στόμα. Η φαινομενική πλασματική κάθαρση ήταν περίπου 2,5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη των ενηλίκων. Η ημιπερίοδος ζωής είναι βραχύτερη από ότι στους ενηλίκους: περίπου 4 ώρες σε ασθενείς 1 έτους και περίπου 11 ώρες σε ασθενείς 14 ετών. Γι' αυτό επιβάλλεται ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλέπε 4,2)

### Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δευτεροπαθώς λόγω πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης, η ολική κάθαρση υδροξυζίνης ήταν περίπου 66% εκείνης των υγιών ατόμων. Η ημιπερίοδος ζωής ήταν αυξημένη σε 37 ώρες και τα επίπεδα του καρβοξυλικού μεταβολίτη σετιριζίνη στον ορό του αίματος ήταν υψηλότερα από εκείνα υγιών ασθενών, με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ημερήσια δόση ή η συχνότητα λήψης της υδροξυζίνης πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4,2).

### Νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της υδροξυζίνης μελετήθηκε σε 8 ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $24 \pm 7$ ml/min). Η έκταση της έκθεσης (AUC) στην υδροξυζίνη δεν εμφάνισε ουσιώδη μεταβολή, ενώ εκείνη στον καρβοξυλικό μεταβολίτη σετιριζίνη αυξήθηκε. Η αιμοκάθαρση δεν απομακρύνει επαρκώς αυτόν τον μεταβολίτη. Για την αποφυγή σημαντική συσσώρευσης του μεταβολίτη σετιριζίνη έπειτα από χορήγηση πολλαπλών δόσεις υδροξυζίνης, η ημερήσια δόση της υδροξυζίνης επιβάλλεται να ελαττώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε 4,2).

## **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι μελέτες οξείας, υποξείας και χρόνιας τοξικότητας δεν αποκάλυψαν ανησυχητικά αποτελέσματα σε τρωκτικά, σκύλους και πιθήκους. Στους αρουραίους και τα ποντίκια η  $LD_{50}$  είναι αντιστοίχως 690 και 550 mg/kg από το στόμα και 81 και 56mg/kg σε ενδοφλέβια χορήγηση.

Εφάπαξ δόσεις 100mg/kg σε σκύλους από το στόμα προκάλεσαν σημεία καταστολής, αταξία, σπασμούς και τρόμο. Στους πιθήκους δόσεις που υπερβαίνουν 50mg/kg από το στόμα προκάλεσαν εμετό ενώ ενδοφλέβιες δόσεις 15mg/kg προκάλεσαν σπασμούς. Ενδαρτηριακή ένεση προκαλεί σημαντικές ιστικές βλάβες στα κουνέλια.

Η υποξεία τοξικότητα της υδροξυζίνης μελετήθηκε σε σκύλους σε δόση 50mg/kg, η οποία προκάλεσε ναυτία, τρόμο και σπασμούς. Οι αρουραίοι επέζησαν 30 ημέρες έπειτα από χορήγηση υδροξυζίνης από το στόμα σε δόση 200mg/kg/ημέρα.

Η χρόνια τοξικότητα της υδροξυζίνης μελετήθηκε σε αρουραίους σε δόση 50mg/kg από το στόμα χωρίς να προκληθούν συμπτώματα ή ιστοπαθολογικές ανωμαλίες. Δόσεις 10 mg/kg ελάττωσαν τη συγκέντρωση και τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων. Σε σκύλους, δόσεις από το στόμα μέχρι 20mg/kg/ημέρα επί 6 μήνες δεν συνοδεύτηκαν από συμπτώματα ή κάποιες βιολογικές ή ιστοπαθολογικές ανωμαλίες.

Μελέτες τερατογένεσης έγιναν σε έγκυα τρωκτικά: δόσεις μεγαλύτερες από 50mg/kg συνδυάστηκαν με αποβολές ή διαμαρτίες στη διάπλαση των κυημάτων, οι οποίες οφείλονταν στη συσσώρευση του μεταβολίτη νορχλωρκυκλιζίνη. Οι τερατογόνες δόσεις της υδροξυζίνης είναι πολύ υψηλότερες από τις θεραπευτικές δόσεις για τον άνθρωπο. Η



δοκιμασία Ames δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο δράση της υδροξυζίνης. Το κυτταροτοξικό δυναμικό της υδροξυζίνης θεωρείται ασθενές, ενώ δεν έχει δειχθεί καρκινογόνος επίδραση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

#### Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 25mg

Lactose monohydrate, Cellulose microcrystalline, Magnesium stearate, Silicon dioxide colloidal, Opadry Y-1-7000 (αποτελείται από Titanium dioxide E171, Hypromellose 2915 5cp, Macrogol 400).

#### Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 100mg

Lactose monohydrate, Cellulose microcrystalline, Aerosil 200, Magnesium stearate, Talc purified, Polyvidone, Eudragit-E, Titanium dioxide E171, Macrogol 6000

#### Πόσιμο διάλυμα

Ethanol (96%), sucrose, sodium benzoate, levomenthol, hazelnut flavour CE 12895, water purified

#### Ενέσιμο διάλυμα

Water for injection, sodium hydroxide.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Να μην αναμιγνύετε ποτέ στην ίδια σύριγγα την υδροξυζίνη με νατριούχο θειοπεντάλη και γενικά με διαλύματα των οποίων το PH είναι μεγαλύτερο του 7.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 25mg/δισκίο και 100mg/δισκίο και Ενέσιμο διάλυμα  
60 μήνες

#### Πόσιμο διάλυμα:

24 μήνες

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το προϊόν να φυλάσσεται στον εξωτερικό περιέκτη, για να προστατεύεται από το φως, διότι η υδροξυζίνη είναι φωτοευαίσθητη ουσία.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο: Blister από aluminium foil και PVC

Πόσιμο διάλυμα: Φιαλίδια γυάλινα, κίτρινου χρώματος τύπου III

Ενέσιμο διάλυμα: Φύσιγγες γυάλινες διαφανείς τύπου II

### **6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Δεν είναι απαραίτητες

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UCB ΑΕ, Λ. Βουλαγαμένης 580, 16452 Αργυρούπολη  
Τηλ. 2109974000

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 25mg/δισκίο: 47915/14-10-2008

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 100mg/δισκίο: 4791714-10-2008  
Πόσιμο διάλυμα: 47909/14-10-2008  
Ενέσιμο διάλυμα: 47913/14-10-2008

**9. ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

14-10-2008

**10. ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

26-11-2009