KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATARAX şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Şurubun her bir ml'sinde:

Hidroksizin dihidroklorür	2 mg

Yardımcı maddeler:

Etanol	1.00 mg
Sukroz	750 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup
Berrak renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ATARAX;
- erişkinlerde anksiyete bozukluklarının semptomatik tedavisinde,
- kaşıntının semptomatik tedavisinde,
- cerrahi operasyon öncesi premedikasyonda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde
- Anksiyete bozukluklarının semptomatik tedavisinde:
Günlük 50 mg'lık doz üçe bölünerek (12.5 mg-12.5 mg-25 mg) alınır.
Daha ağır vakalarda 300 mg/gün'e kadar dozlar kullanılabilir.

- Kaşıntının semptomatik tedavisinde:
Yatmadan önce 25 mg'lık başlangıç dozu ile tedaviye başlanır, gereğinde bu dozu, günde 3-4 kez, 25 mg'lık dozlar takip eder.

- Cerrahi operasyon öncesinde premedikasyon olarak:
1 veya 2 kez uygulanan, günde 50-200 mg: Anesteziden önceki gece yapılan bir uygulamanın ardından, operasyondan bir saat önce bir uygulama daha yapılır.

Erişkinlerde maksimum tek doz 200 mg'ı, maksimum günlük doz ise 300 mg'ı geçmemelidir.

Çocuklar (12 aylıktan itibaren)
- Kaşıntının semptomatik tedavisinde:
12 aydan 6 yaşa kadar: Doz, 1mg/kg/gün'den 2.5 mg/kg/gün'e kadar, bölünmüş dozlarda alınır.
6 yaşın üstünde 1mg/kg/gün'den 2 mg/kg/gün'e kadar, bölünmüş dozlarda alınır.

- Cerrahi operasyon öncesi premedikasyon olarak:
Anesteziden önceki gece uygulanabilen 1 mg/kg'lık dozun ardından, operasyondan 1 saat önce 1 mg/kg tek dozluk uygulama.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Doz, hastanın tedaviye yanıtına göre, önerilen doz aralığında ayarlanmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Hepatik disfonksiyonu olan hastalarda, günlük dozun %33 azaltılması önerilir.
Orta veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, metaboliti setirizinin atımının azalması nedeniyle, doz azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
ATARAX pediyatrik hastalarda pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda, etkinin uzaması nedeniyle, önerilen dozun yarısı ile tedaviye başlanması önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- ATARAX'ın etkin maddesine veya yardımcı maddelerden herhangi birine, setirizine, piperazin türevlerine, aminofiline veya etilendiamine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda,
- Porfirili hastalarda,
- Önceden uzamış QT aralığı hikayesi olan hastalarda
- Gebe ve emziren kadınlarda kontrendikedir (*bkz., Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon*).
- ATARAX her 1 ml'de 0.75 g sukroz içerir. Nadir kalıtımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ATARAX, konvülsiyon geçirme potansiyeli artmış hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Küçük çocuklar santral sinir sistemine bağlı advers olayların gelişimine daha yatkındırlar (*bkz., Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). Konvülsiyonlar çocuklarda, yetişkinlere göre daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir.

ATARAX, potansiyel antikolinerjik etkileri nedeniyle, dar açılı glokomu, benign prostat hiperplazisi, astımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), mesane çıkışında tıkanıklık, gastrointestinal motilitesi azalmış, miyastenia gravis veya demansı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

ATARAX, santral sinir sistemini baskılayan diğer ilaçlarla veya antikolinerjik etkisi olan ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında, doz ayarlaması gerekebilir (*bkz., Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri*).

Alkol ATARAX'ın etkisini arttırabileceğinden, ATARAX alkol ile birlikte alınmamalıdır (*bkz., Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri*).

Elektrolit dengesizliği (hipokalemi, hipomagnezemi) dahil kardiyak aritmi yatkınlığı olan, önceden kalp hastalığı olan veya eş zamanlı potansiyel aritmojenik ilaç ile tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tür hastalarda alternatif tedavilerin kullanımı dikkate alınmalıdır.

Yaşlılarda, etkinin uzaması nedeniyle, önerilen dozun yarısı ile tedaviye başlanması önerilir.

Hepatik disfonksiyonu olan, orta veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ATARAX dozu azaltılmalıdır.

Alerji testi veya metakolin bronkoprovokasyon testi sonuçlarının etkilenmesini önlemek için testten en az 5 gün önce tedavi sonlandırılmış olmalıdır.

ATARAX, 6.5 ml'den daha yüksek bir dozda uygulandığında, diabetes mellitus hastalarında sukroz içeriğinin, değerlendirilmesi gerekir. Sukroz dişlere zararlı olabilir.

ATARAX, az miktarda (% 0.1 h/h) etanol (alkol) içerir. 100 ml (200 mg hidroksizine eşdeğer) şurubun uygulanmasından sonra alkol konsantrasyonu 100 mg'a çıkacaktır. Bu değer, 2 ml bira veya 1 ml şaraba eşdeğerdir. Bu, alkol bağımlılığı olan hastalar, hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Santral sinir sistemi depresan özellikleri veya antikolinerjik özellikleri olan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, ATARAX'ın potansiyalize edici etkisi değerlendirilmeli ve doz bireysel olarak ayarlanmalıdır. Alkol de ATARAX'ın etkisini artırır.

ATARAX, betahistin ve antikolinesteraz ilaçların etkilerini antagonize eder.

Alerji testi veya metakolin bronkoprovokasyon testi sonuçlarının etkilenmesini önlemek için testten en az 5 gün önce tedavi sonlandırılmış olmalıdır.

ATARAX'ın monoamin oksidaz inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır.

ATARAX adrenalinin presör etkisine zıt etkilidir.

Sıçanlarda hidroksizin, fenitoinin antikonvülsan etkisini antagonize etmiştir.

Günde iki kez uygulanan 600 mg simetidinin, hidroksizinin serum konsantrasyonlarını %36 artırdığı ve setirizin metabolitinin doruk konsantrasyonlarını % 20 azalttığı gösterilmiştir.

ATARAX, CYP2D6 (Ki: 3.9 μM; 1.7 μg/ml) inhibitörüdür ve yüksek dozlarda CYP2D6 substratlarıyla ilaç-ilaç etkileşimine neden olabilir.

ATARAX'ın, 100 μM konsantrasyonunda, insan karaciğer mikrozomlarındaki UDP-glukuronil transferaz 1A1 ve 1A6 izoformları üzerine inhibitör etkisi yoktur. Doruk plazma konsantrasyonlarının çok üzerindeki konsantrasyonlarda (IC_{50}: 103-140 μM; 46-52 μg/ml), sitokrom P_{450} 2C9, 2C19 ve 3A4 izoformlarını inhibe eder. Bu nedenle, ATARAX'ın, bu enzimlerin substratları olan ilaçların metabolizmasını etkilemesi beklenmez.

100 μM setirizin metabolitinin, insan karaciğer sitokrom P_{450} (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) ve UDP-glukuronil transferaz izoformları üzerine inhibitör etkisi yoktur. Hidroksizin, alkol dehidrojenaz ve CYP3A4/5 ile metabolize olduğundan, bu enzimlerin güçlü inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, hidroksizin kan konsantrasyonlarında artış beklenebilir. Ancak, sadece bir metabolizma yolağı inhibe edildiğinde diğer yolak kısmen kompanse edebilir.

ATARAX' ın potansiyel aritmojenik ilaçlar ile birlikte uygulanması, QT uzaması ve Torsade de Pointes riskini artırabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi "C"'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hidroksizin plasenta bariyerini geçerek fetusta annedekine göre daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bugüne dek, ATARAX'a gebelikte maruziyet ile ilgili epidemiyolojik veri yoktur.

Hamileliğin geç döneminde ve/veya doğum sırasında annelerine ATARAX uygulanan yenidoğanlarda, hemen ya da sadece doğumdan sonraki birkaç saat için gözlenen advers etkiler; hipotoni, ekstrapiramidal bozuklar dahil hareket bozuklukları, klonik hareketler, santral sinir sistemi depresyonu, neonatal hipoksik durumlar veya idrar retansiyonudur.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ATARAX ile tedavi boyunca gebeliğin önlenmesi için uygun doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı ATARAX gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
Hidroksizinin ana metaboliti olan setirizin anne sütüne geçmektedir. Hidroksizinin anne sütüne geçmesi ile ilgili resmi çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, hidroksizin ile tedavi edilen annelerin yenidoğanlarında şiddetli advers etkiler görülmemiştir. ATARAX bu nedenle emzirme döneminde kontrendikedir. ATARAX ile tedavi gerekli ise emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan çalışmaları üreme toksisitesinin olduğunu göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ATARAX tepki verme ve konsantre olabilme yeteneğini etkileyebilir. Hastalar bu ihtimal konusunda, araç ve makine kullanımı sırasında dikkat açısından uyarılmalıdırlar. ATARAX, alkol ve diğer sedatif ilaçların etkilerini artırdığından, ATARAX'ın bu ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, genellikle santral sinir sistemini deprese edici veya paradoksal olarak uyarıcı etkisine, antikolinerjik aktiviteye veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlıdır.

Klinik çalışmalar
Hidroksizin oral uygulaması:
Aşağıdaki tablo; günlük 50 mg'a kadar hidroksizin alan 735 ve plasebo alan 630 deneğin dahil edildiği, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, hidroksizin için en az %1 oranında bildirilen istenmeyen etkileri sıralamaktadır.

Yaygın (≥ 1/100, <1/10) görülen istenmeyen etkiler
Somnolans
Baş ağrısı
Halsizlik
Ağız kuruluğu

Pazarlama sonrası deneyim
İlacın pazardaki kullanımı esnasındaki istenmeyen etkiler, vücut sistemi ve sıklık kategorisine göre sıralanmıştır.

Sıklık oranı şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100); seyrek (≥1/10000, <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Taşikardi
Bilinmiyor: EKG' de QT uzaması, Torsade de Pointes

Göz hastalıkları
Seyrek: Akomodasyon bozukluğu, bulanık görme

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın Olmayan: bulantı
Seyrek: Kabızlık, kusma

Hepatobiliyer hastalıklar
Seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Bilinmiyor: Hepatit

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıkları
Yaygın: Halsizlik
Yaygın olmayan: Kırıklık, ateş

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Aşırı duyarlılık
Çok seyrek: Anafilaktik şok

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sedasyon
Yaygın Olmayan: sersemlik hissi, uykusuzluk, tremor
Seyrek: Konvülsiyonlar, diskinezi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Ajitasyon, konfüzyon

Seyrek: Disoryantasyon, halüsinasyon

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: Üriner retansiyon

Solunum, torasik ve mediyastinal hastalıklar
Çok seyrek: Bronkospazm

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Seyrek: Kaşıntı, eritamatöz döküntü, makülopapüler döküntü, ürtiker, dermatit
Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, terleme artışı, sabit ilaç erüpsiyonu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Hipotansiyon

Hidroksizinin ana metaboliti olan setirizin ile gözlenen advers reaksiyonlar olan trombositopeni, agresyon, depresyon, tik, distoni, parestezi, okülogirik kriz, diyare, dizüri, enürez, asteni, ödem ve kilo artışı, potansiyel olarak hidroksizin ile de ortaya çıkabilmektedir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler
Ciddi doz aşımında görülen belirtiler, genellikle aşırı antikolinerjik yük, santral sinir sistemi depresyonu veya SSS paradoksal stimülasyonu ile ilişkilidir. Bunlar bulantı, kusma, taşikardi, ateş, somnolans, pupilla refleksinin bozulması, tremor, konfüzyon veya halüsinasyonu kapsar. Bu durumları, bilinç düzeyinin bozulması, solunum depresyonu, konvülsiyonlar, hipotansiyon veya kardiyak aritmi takip edebilir. Komanın derinleşmesi ve kardiyorespiratuvar kollaps görülebilir.

Tedavi
Hava yolu, nefes alma ve dolaşım sisteminin durumu, sürekli EKG kaydı ile yakından takip edilmeli ve uygun oksijen takviyesi imkanı hazır bulundurulmalıdır. Kalp ve kan basıncı monitorizasyonu hasta 24 saat boyunca belirtisiz olana dek sürdürülmelidir. Mental durum değişikliği olan hastalarda, eşzamanlı başka ilaçların ve alkolün alınıp alınmadığı kontrol edilmeli ve bu hastalara, gereğinde, oksijen, nalokson, glukoz ve tiamin uygulanmalıdır. Vazopresor gerekirse, norepinefrin veya metaraminol uygulanmalıdır. Epinefrin kullanılmamalıdır.

Semptomatik olan veya hızla zihni küntlük, komatöz durum veya konvülsiyon gelişebilecek hastalarda, aspirasyon pnömonisi oluşabileceği için, ipeka şurubu uygulanmamalıdır.
Klinik açıdan önemli bir miktar yutulmuşsa, önce endotrakeal entübasyon, ardından gastrik lavaj uygulanmalıdır. Aktif kömür uygulanabilir ancak etkinliğini destekleyen veri

yetersizdir. Hemodiyaliz veya hemoperfüzyonun değeri şüphelidir. Spesifik bir antidotu yoktur.

Literatür verileri, ağır, yaşamı tehdit edici, diğer ilaçlara yanıtsız, inatçı antikolinerjik etkiler görüldüğünde, terapötik dozda denenen fizostigminin yararlı olabileceğini göstermektedir. Fizostigmin, sadece hastayı uyanık tutmak için uygulanmamalıdır. Eğer birlikte siklik antidepresanlar da yutulmuşsa, fizostigmin kullanımı nöbetleri başlatabilir ve kalp durmasına neden olabilir. Kalp ileti defektleri olan hastalarda fizostigmin kullanılmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptik, anksiyolitik, antihistaminik ve antiemetik
ATC kodu: N05B B01

Etkin madde, hidroksizin dihidroklorür, kimyasal olarak fenotiazinler, rezerpin, meprobamat veya benzodiazepinlerle herhangi bir kimyasal benzerliği olmayan bir difenilmetan türevidir.

Etki Mekanizması
Hidroksizin dihidroklorür kortikal depresan değildir ancak etkisi, santral sinir sisteminin subkortikal alanının belli anahtar bölgelerindeki aktiviteyi baskılamasına bağlı olabilir.

Farmakodinamik Etkiler
Antihistaminik ve bronkodilatatör aktiviteleri deneysel olarak gösterilmiş ve klinik olarak kanıtlanmıştır. Antiemetik etkisi hem apomorfin testi hem de veriloid testi ile gösterilmiştir. Farmakolojik ve klinik çalışmalar, hidroksizinin terapötik dozunun gastrik sekresyonu veya asiditeyi artırmadığını ve çoğu vakada hafif antisekretuvar aktivitesi olduğunu göstermektedir. Yetişkin sağlıklı gönüllülerde ve çocuklarda, intradermal histamin veya antijenlerin enjeksiyonunu takiben oluşan kabarıklığın ve kızarıklığın azaldığı görülmüştür. Ayrıca, hidroksizin ürtiker, ekzema ve dermatitin çeşitli formlarındaki kaşıntıyı gidermiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda, tek dozun antihistaminik etkisi, alımından 96 saat sonrasına kadar uzayabilir.

Sağlıklı gönüllülerde EEG kayıtları, anksiyolitik-sedatif bir profili göstermektedir. Hastalardaki anksiyolitik etki, çeşitli klasik psikometrik testlerle kanıtlanmıştır. Anksiyetesi ve insomniası olan hastaların polisomnografi kayıtları; günlük tek veya yinelenen 50 mg'lık dozun uygulamasını takiben, toplam uyku süresinde artma, gece uyanma toplam süresinde azalma ve uykuya dalma süresinde kısalma olduğunu göstermiştir. Anksiyeteli hastalarda, günde 3 kez 50 mg doz ile, kas gerginliğinde azalma gösterilmiştir. Bellek kaybı gözlemlenmemiştir. Anksiyetesi olan hastalarda 4 haftalık tedaviden sonra ilacın kesilmesine bağlı herhangi bir belirti ya da bulgu görülmemiştir.
Etkinin başlangıcı: Oral farmasötik formlarda, antihistaminik etki yaklaşık 1 saat sonra başlar. Sedatif etki ise, oral şurup ile 5-10 dakika ve tablet ile 30-45 dakika sonra başlar.

Hidroksizinin spazmolitik ve sempatolitik etkileri de mevcuttur. Muskarinik reseptörlere afinitesi düşüktür. Hidroksizin hafif analjezik etki gösterir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Hidroksizin gastro-intestinal kanaldan hızla emilir. Doruk plazma düzeyine (C_{maks}) oral yolla alındıktan yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır. Yetişkinlerde, 25 mg ve 50 mg'lık oral tek doz uygulamalarından sonra, C_{maks} konsantrasyonları, sırasıyla 30 ve 70 ng/ml'dir. Hidroksizine maruz kalma hızı ve derecesi, tablet veya şurup olarak alındığında çok benzerlik gösterir. Tekrarlanan, günde tek dozluk uygulamanın ardından, konsantrasyonların %30 arttığı görülmüştür. İntramüsküler (İM) uygulamaya göre hidroksizinin oral biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir. Tek 50 mg İM dozdan sonra, C_{maks} konsantrasyonları tipik olarak 65 ng/ml'dir.

Dağılım:
Hidroksizin vucütta yaygın olarak dağılır, plazmaya göre dokularda daha fazla yoğunlaşır. Yetişkinlerde görünür dağılım hacmi 7-16 l/kg'dır. Hidroksizin oral uygulandıktan sonra deriye geçer. Tek ve çoklu doz uygulamalarını takiben, hidroksizinin derideki konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından daha yüksektir. Hidroksizin kan-beyin ve plasenta bariyerini geçer, fetustaki konsantrasyon annedekinden daha yüksektir.

Biyotransformasyon:
Hidroksizin yaygın olarak metabolize olur. Bir karboksilik asid metaboliti olan major metabolit setirizin, (oral dozun yaklaşık % 45'i) alkol dehidrojenaz aracılığıyla oluşur. Bu metabolitin belirgin periferik H1-antagonist özellikleri vardır. Saptanan diğer metabolitler, plazma yarılanma ömürleri 59 saat olan bir N-dealkillenmiş metabolit ve bir O-dealkillenmiş metabolittir. Bu yolakları esas olarak CYP3A4/5 düzenler.

Eliminasyon:
Yetişkinlerde hidroksizinin yarılanma ömrü yaklaşık 14 saattir (aralık:7-20 saat). Yapılan çalışmalarda hesaplanan görünür toplam vucut klerensi 13 ml/dak/kg'dır. Dozun sadece %0.8'i idrarla değişmeden atılır. Major metabolit setirizin, idrarda değişmemiş olarak atılır (sırasıyla, hidroksizin oral ve İM dozunun %25'i ve %16'sı).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Hidroksizinin farmakokinetiği ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 24 ± 7 ml/dak) olan 8 hastada incelenmiştir. Karboksilik metabolit setirizine maruz kalma miktarındaki (AUC/EAA) artışa rağmen, hidroksizine maruziyette belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu metabolit, hemodiyalizle etkin bir şekilde temizlenemez. Hidroksizinin çoklu doz uygulamaları sonrasında, setirizin metabolitinin önemli derecede birikimini önlemek için,

böbrek fonksiyon bozukluğu olan deneklerde günlük hidroksizin dozu azaltılmalıdır (*bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

Karaciğer yetmezliği:
Primer bilyer siroza bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan deneklerde toplam vücut klerensi, normal deneklerdekinin yaklaşık %66'sı kadardır. Yarılanma ömrü 37 saate çıkmış ve normal karaciğer fonksiyonlu genç hastalara göre, karboksilik metabolit setirizinin serum konsantrasyonları artmıştır. Günlük doz veya doz sıklığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azaltılmalıdır (*bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

Geriyatrik popülasyon:
Hidroksizinin farmakokinetiği, 9 sağlıklı yaşlı hastada (69.5 ± 3.7 yaş), 0.7 mg/kg oral tek dozu takiben incelenmiştir. Hidroksizinin eliminasyon yarılanma ömrü 29 saate uzamış ve görünür dağılım hacmi 22.5 l/kg'a yükselmiştir. Yaşlı hastalarda günlük hidroksizin dozunun azaltılması önerilmektedir (*bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

Pediyatrik popülasyon:
Hidroksizinin farmakokinetiği 12 pediatrik hastada (6.1 ± 4.6 yaş; 22.0 ± 12.0 kg), 0.7 mg/kg oral tek dozu takiben değerlendirilmiştir. Görünür plazma klerensi, yetişkinlerdekine göre yaklaşık 2.5 kat daha fazladır. Yarılanma ömrü yetişkinlere göre daha kısadır. 1 yaşındaki hastalarda yaklaşık 4 saat ve 14 yaşındaki hastalarda yaklaşık 11 saattir. Pediatrik popülasyonda dozun ayarlanması gerekir (*bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlik farmakolojisi, akut, subakut ve kronik toksisite çalışmalarında kemirgenler, köpekler ve maymunlardaki veriler güvenlikle ilgili önemli herhangi bir endişe ortaya koymamıştır. Sıçanlar ve farelerde Letal doz 50 (LD_{50}), oral uygulamada sırasıyla 690 ve 550 mg/kg iken, İV uygulamada sırasıyla 81 ve 56 mg/kg'dır.

Köpeklerde oral uygulanan 100 mg/kg'lık tek dozlar, depresyon, ataksi, konvülsiyon ve tremor bulgularını ortaya çıkarmıştır. Maymunlarda, 50 mg/kg'ı aşan oral dozlarda, bir miktar kusma görülmüş, 15 mg/kg'lık İV dozlar ise konvülsiyona neden olmuştur. İntra-arteriyel enjeksiyonlar, tavşanlarda önemli doku lezyonlarına yol açmıştır.

İzole kanin Purkinje liflerinde, $3x10^{-6}$ M hidroksizin, aksiyon potansiyeli süresini arttırmakta, bu durum, repolarizasyon fazında potasyum kanalları ile bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. $3x10^{-5}$ M gibi daha yüksek bir konsantrasyonda, aksiyon potansiyeli süresinde önemli bir düşüş olmuş, bu da kalsiyum ve/veya iyonik akımlarla olası bir etkileşimin olduğunu düşündürmüştür. Hidroksizin, terapötik konsantrasyon fazlalığının ötesinde aşırı bir konsantrasyon olan 10.7 µM'lik bir IC_{50} de transfekte Xenopus oositleri ve insan nöroblastoma hücrelerinde K^+ akımı $\{I_{k(vr)}\}$ inhibisyonu yapmıştır.
Bununla birlikte, kardiyak elektrofizyoloji üzerinde etki oluşturmak için gereken hidroksizin konsantrasyonları, H_1 ve 5-HT_2 reseptörlerini bloke etmek için gerekenlerden 10-100 kat daha

yüksektir. Telemetri ile monitorize edilen serbest, bilinci açık köpeklerde hidroksizin ve enantiyomerleri, bazı küçük farklar olmasına rağmen, benzer kardiyovasküler profiller oluşturmuştur. Telemetri kullanılan bir çalışmada hidroksizin (oral 21 mg/kg) hafif derecede arteriyel kan basıncı ve kalp hızını artırmış, PR ve QT aralıklarını kısaltmıştır. QRS ve QT_c aralıkları üzerinde hiç bir etkisi yoktur ve dolayısıyla normal terapötik dozlarda bu hafif değişikliklerin klinik açıdan anlamlı olması beklenmez. 36 mg/kg' lık tek oral doza kadar hidroksizinin QTc aralığına etkisinin olmadığı doğrulanmıştır. İkinci bir köpek telemetri çalışmasında kalp hızı ve PR aralığı üzerinde benzer etkiler gözlenmiştir.

Subakut toksisite, köpeklerde 50 mg/kg'lık dozda test edilmiştir ve bulantı, titreme ve konvülsiyonlara neden olmuştur. Sıçanlar, 30 gün boyunca oral uygulanan 200 mg/kg/gün'lük hidroksizin ile sağ kalmıştır.

Kronik toksisite, sıçanlarda 50 mg/kg'a varan oral dozlarda test edilmiş ve herhangi bir belirti ya da histopatolojik anomali görülmemiştir. 10 mg/kg'lık dozlar spermatositlerin konsantrasyonunu ve canlılığını azaltmıştır. Köpeklerde, 6 ay boyunca, 20 mg/kg/gün'e varan oral dozlardaki uygulama, herhangi bir belirti, biyolojik ya da histopatolojik anomali ortaya çıkarmamıştır.

Teratojenite gebe kemirgenlerde değerlendirilmiştir: Fötal malformasyonlar ve fötal düşükler, norklorsiklizin metabolitinin birikimine bağlı olarak, hidroksizinin 50 mg/kg'ın üzerindeki dozlarıyla ilişkili bulunmuştur. Teratojenik dozlar, insanda terapötik amaçla uygulanan dozlardan çok daha yüksektir. Ames testinde herhangi bir mutajenik etki gösterilmemiştir.

Bir fare lenfoma çalışması, 15µg/ml'a eşit veya daha yüksek konsantrasyonlarda, S9 varlığında düşük dereceli mutasyonlarda marjinal artışlar göstermiştir. Bu, bu çalışma için toksisitenin maksimum seviyesine yakındır. Sıçanlarda mikroçekirdek indüksiyonu çalışması negatifti. Sadece *in vitro* çalışmada çok marjinal etkiler saptanıp, *in vivo* çalışma negatif olduğundan, hidroksizinin mutajen olmadığı düşünülmektedir.

Hidroksizin ile hayvan karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, ilaç mutajenik değildir ve on yıllarca klinik kullanımı boyunca hiç bir tümorojenik risk artışıyla ilişkilendirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Etanol
Sukroz
Sodyum benzoat (E 211)
Levomentol
Fındık aroması
Saf su

6.2 Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü
Raf ömrü 36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'ın altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.
Hidroksizin dihidroklorürün ışığa duyarlılığı nedeniyle ilaç karton kutusunda saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
ATARAX şurup, plastik kapaklı 200 ml'lik amber renkli Tip III cam şişelerde, 5 ml'lik 1.25, 2.5 ve 5 ml'ye işaretli kaşık ölçekle beraber sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.
Rüzgarlıbahçe, Cumhuriyet Cad.
Gerçekler Sitesi B Blok Kat:6
Kavacık / Beykoz 34805
İstanbul / TÜRKİYE

8. RUHSAT NUMARASI

159/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat Tarihi: 09/03/1992
Ruhsat Yenileme Başvuru Tarihi: 01/12/2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ