KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATARAX 2 mg/ml 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,
- Çocuklarda (30 ay üstü) ve yetişkinlerde cerrahi operasyon öncesi premedikasyonda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:
Hidroksizin etkili olduğu en düşük dozda ve sürede kullanılmalıdır.

Erişkinlerde
- Anksiyete bozukluklarının semptomatik tedavisinde:
Günlük 50 mg'lık doz üçe bölünerek (12,5 mg-12,5 mg-25 mg) alınır.
Daha ağır vakalarda 100 mg/gün'e kadar dozlar kullanılabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

- *Cerrahi operasyon öncesinde premedikasyon olarak:*
1 veya 2 kez uygulanan, günde 50-100 mg: Günde 2 kez 50 mg'lık doz (Anesteziden önceki gece yapılan bir uygulamanın ardından, operasyondan bir saat önce bir uygulama daha yapılır.) ya da günde 1 kez 100 mg'lık doz uygulanır.
24 saat içinde alınan toplam doz 100 mg'ı geçmemelidir.
Erişkinlerde en yüksek günlük doz 100 mg olmalıdır.

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

- *Cerrahi operasyon öncesi premedikasyon olarak:*
Otuz (30) aylıktan büyük çocuklarda anesteziden önceki gece uygulanabilen 0,6 mg/kg'lık dozun ardından, operasyondan 1 saat önce 0,6 mg/kg tek dozluk uygulama.
24 saat içinde alınan toplam doz 2 mg/kg/gün'ü geçmemelidir.
Kilosu 40 kg'a kadar olan çocuklarda en yüksek günlük doz 2 mg/kg/gün'dür.
Kilosu 40 kg'dan fazla olan çocuklarda en yüksek günlük toplam doz 100 mg'dır.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanılır.

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

Karaciğer yetmezliği:
Hepatik disfonksiyonu olan hastalarda, günlük dozun %33 azaltılması önerilir.

Böbrek yetmezliği:
Orta ila şiddetli böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda, metaboliti olan setirizinin atılımının azalması nedeniyle doz azaltılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan çocuklarda, hastanın renal klirensi ve vücut ağırlığı dikkate alınarak dozun bireysel olarak ayarlanması gerekir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan Erişkin Hastalarda Doz Ayarlaması:

Grup	**Glomeruler Filtrasyon Hızı (mL/dak)**	**Önerilen dozun yüzdesi**
Hafif derecede azalmış renal fonksiyon	60 - <90	% 100
Orta derecede azalmış renal fonksiyon	30 – <60	% 50
Ağır derecede azalmış renal fonksiyon	< 30 diyaliz gerektirmeyen	% 25
Son dönem böbrek yetmezliğinde	< 15 diyaliz tedavisi gerektiren	% 25 Haftada 3 kez

Uygulama yolu:
Oral

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

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda hidroksizin kullanımı önerilmemektedir. Bu yaş grubuna reçete edilmesi halinde en yüksek günlük doz 50 mg olmalıdır (bakınız bölüm 4.4).
Yaşlılarda, etkinin uzaması nedeniyle, önerilen dozun yarısı ile tedaviye başlanması önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- ATARAX'ın etkin maddesine veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine, setirizine, piperazin türevlerine, aminofiline veya etilendiamine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda,
- Porfirili hastalarda,
- ATARAX, bilinen edinilmiş veya konjenital QT aralığı uzamasına sahip hastalarda kontrendikedir.
- QT aralığı uzamasıyla ilgili bilinen bir risk faktörüne sahip hastalarda (kardiyovasküler hastalık, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, hipokalemi veya hipomagnezemi gibi anlamlı elektrolit dengesizliği, anlamlı bradikardi dahil), QT aralığını uzattığı ve/veya Torsades de Pointes'i tetiklediği bilinen diğer ilaçlarla eşzamanlı kullanımda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).
- Gebe ve emziren kadınlarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.6).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ATARAX, konvülsiyon geçirme potansiyeli artmış hastalarda hekim kontrolünde kullanılmalıdır.

Küçük çocuklar santral sinir sistemine bağlı advers olayların gelişimine daha yatkındırlar (bakınız bölüm 4.8). 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 (bakınız bölüm 4.5).

Alkol ATARAX'ın etkisini arttırabileceğinden, ATARAX alkol ile birlikte alınmamalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Kardiyovasküler etki
Hidroksizin elektrokardiyogramda QT aralığı uzaması ile ilişkilendirilmiştir.
Pazarlama sonrası deneyimde, hidroksizin alan hastalarda QT aralığı uzaması ve Torsades de Pointes vakaları gözlemlenmiştir. Bu hastaların çoğunda başka risk faktörleri vardır ve elektrolit bozuklukları ve beraberinde alınan tedavi bu durumda rol oynamış olabilir (bakınız bölüm 4.8).
Hidroksizin etkili olduğu en düşük dozda ve sürede kullanılmalıdır.
Kardiyak aritmi ile ilişkilendirilebilecek belirtiler ve semptomlar ortaya çıkarsa hidroksizin ile tedavinin kesilmesi ve hastaların derhal tıbbi yardım istemesi gerekmektedir.
Hastalar, herhangi bir kardiyak semptom durumunu derhal bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidirler.
Hidroksizin hipertiroidi olan hastalarda dikkatle kullanılmadır.

Geriyatrik popülasyon
Yaşlı popülasyonda, yetişkinlere göre hidroksizin eliminasyonunun azalması ve bu popülasyonun advers etki açısından daha büyük bir risk taşıması (ör. antikolinerjik etkiler) nedeniyle yaşlı hastalarda hidroksizin kullanımı önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.2 ve 4.8). Yaşlı hastalarda; dağılım hacmindeki muhtemel artış, etkinin uzaması, karaciğer metabolizması ve renal atılım da dahil olmak üzere farmakolojik fonksiyonlar üzerinde yaş ile ilişkili değişikliklerin olası etkisi nedeni ile hidroksizin dozunun azaltılması önerilir (bakınız bölüm 4.2. ve 5.2).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Böbrek/Karaciğer yetmezliği
Hepatik disfonksiyonu olan, orta veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ATARAX dozu azaltılmalıdır (bakınız bölüm 4.2). Sedatif özelliklerinden dolayı, koma riskindeki artış nedeniyle ağır karaciğer hastalıklarında ve hepatik ensefalopati ihtimali nedeni ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda hidroksizin kullanımından kaçınılmalıdır.

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.

ATARAX, 6,5 mL'den daha yüksek bir dozda uygulandığında, diabetes mellitus hastalarında sukroz içeriğinin, değerlendirilmesi gerekir. Sukroz dişlere zararlı olabilir.

ATARAX, az miktarda, her "doz" da 100 mg dan az etanol (alkol) içerir.
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 arttırdığı ve setirizin metabolitinin doruk konsantrasyonlarını %20 azalttığı gösterilmiştir.

ATARAX, CYP2D6 (Ki: 3,9 microM; 1,7 mcg/mL) inhibitörüdür ve yüksek dozlarda CYP2D6 substratlarıyla ilaç-ilaç etkileşimine neden olabilir.

ATARAX'ın, 100 microM 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 microM; 46-52 mcg/mL), sitokrom P_{450} 2C9, 2C19 ve 3A4 izoformlarını inhibe eder. Bu nedenle, ATARAX'ın, bu enzimler için substratları olan ilaçların metabolizmasını etkilemesi beklenmez.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

100 microM setirizin metabolitinin, insan karaciğer sitokrom P_{450} (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) ve UDP-glukuronil transferaz izoformları üzerine inhibitör etkisi yoktur.

Kontrendike kombinasyonlar
Hidroksizinin QT aralığını uzattığı ve/veya Torsades de Pointes'i tetiklediği bilinen ilaçlarla, örneğin sınıf IA (ör. kinidin, dizoftramid) ve III antiaritmikler (ör. amiodaron, sotalol), bazı antihistaminikler, bazı antipsikotikler (ör. haloperidol), bazı antidepresanlar (ör. sitalopram, essitalopram), bazı antimalaryal ilaçlar (ör. meflokin ve hidroksiklorokin), bazı antibiyotikler (ör. eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin), bazı antifungal ajanlar (ör. pentamidin), bazı gastrointestinal ilaçlar, kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (ör. toremifen, vandetanib) veya metadon ile birlikte kullanımı kardiyak aritmi riskini arttırır. Bu yüzden birlikte kullanımları kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Kullanımında önlem alınması gereken kombinasyonlar
Hipokalemiyi ve bradikardiyi tetikleyen ilaçlar ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Hidroksizin alkol dehidrogenaz ve CYP3A4/5 ile metabolize edilir ve bu enzimlerin potent inhibitörü olarak bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında hidroksizinin kandaki konsantrasyonunda artış beklenebilir. Ancak, sadece bir metabolizma yolağı inhibe edildiğinde diğer yolak kısmen kompanse edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda ek bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi "D"'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ATARAX ile tedavi boyunca gebeliğin önlenmesi için uygun doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
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 bozukluklar dahil hareket bozuklukları, klonik hareketler, santral sinir sistemi depresyonu, neonatal hipoksik durumlar veya idrar retansiyonudur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 görülmüştür. 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 ve uyku, amnezi ve sedasyona neden olabilir. 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 çalışmalarda ve ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen istenmeyen etkiler MedDRA Sistem Organ Sınıfı'na göre ve sıklık gruplandırması aşağıda belirtildiği şekilde tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (< 1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

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.

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın
Somnolans
Yaygın
Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Ağız kuruluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın
Halsizlik

Pazarlama sonrası deneyim

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

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Ajitasyon, konfüzyon
Seyrek: Oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sedasyon
Yaygın Olmayan: sersemlik hissi, uykusuzluk, tremor
Seyrek: Konvülsiyonlar, diskinezi
Bilinmiyor: Bilinç kaybı (senkop)

Göz hastalıkları
Seyrek: Akomodasyon bozukluğu, bulanık görme

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Taşikardi
Bilinmiyor: Ventriküler aritmiler (ör. Torsades de Pointes), QT aralığı uzaması

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Çok seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın Olmayan: bulantı
Seyrek: Kabızlık, kusma

Hepatobiliyer hastalıklar
Seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Bilinmiyor: Hepatit

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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
Bilinmiyor: Büllöz durumlar (örneğin toksik epidermal nekroliz, pemfigoid)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: Üriner retansiyon

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 bradikardi dahil 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, gerektiğinde, 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, ipekak şurubu uygulanmamalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/titck-ebys

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: Psikoleptikler, Anksiyolitikler, Difenilmetan türevleri
ATC kodu: N05BB01

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

Etki Mekanizması
Hidroksizin dihidroklorür korteks üzerinde 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Genel 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 vücutta 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 vücut 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 herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: A2WT0SA-RZGMEN, yetkili kılınan 1, 2 numaralı kullanıcılar tarafından 03/11/2025 tarihinde elektronik imzalanmıştır.

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 (bakınız bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:
Primer biliyer 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 (bakınız bölüm 4.2).

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 (bakınız bölüm 4.2).

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 (bakınız bölüm 4.2).

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 80 mg/kg'lık yüksek tek dozlar, depresyon, ataksi, konvülsiyon ve tremor bulgularını ortaya çıkarmıştır. Maymunlarda, 50 mg/kg'ı aşan oral dozlarda, bir miktar kusma dışında 400 mg/kg'a kadar başka belirti görülmemiş olup, 15 mg/kg'lık İV dozlar ise geçici ataksi ve konvülsiyona neden olmuştur, ancak dozlamadan 5 dakika sonra tamamen iyileşme görülmüştür. İntra-arteriyel enjeksiyonlar, tavşanlarda önemli doku lezyonlarına yol açmıştır.

İzole köpek Purkinje liflerinde, 3 microM hidroksizin, aksiyon potansiyeli süresini arttırmakta, bu durum, repolarizasyon fazında potasyum kanalları ile bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. 30 microM 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 konsantrasyondan 10 ila 60 kata daha fazla konsantrasyonlar (0,62 microM'lik bir IC_{50}'de ekspresse edilen ether-a-go-go (hERG) kanal

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: [illegible]

geniyle ilişkili kanallarda potasyum (Ikr) akımı 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.

Sıçanlarda, 30 gün boyunca s.c. olarak uygulanan hidroksizin, 20 mg / kg / gün'e kadar iyi tolere edilmiştir ancak oral olarak verilen 200 mg / kg / gün'lük doz bazı ölümlere yol açmıştır. Kronik toksisite, sıçanlarda 24 hafta boyunca 100 g yemekte 50 mg/gün'e varan oral dozlarda test edilmiş ve herhangi bir klinik belirti ya da histopatolojik anomali görülmemiştir. 70 gün boyunca 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 histopatolojik anomali ortaya çıkarmamıştır.

Teratojenite gebe kemirgenlerde değerlendirilmiştir: Fötal malformasyonlar ve erken 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, 15mcg/mL'a eşit veya daha yüksek konsantrasyonlardaki mutasyonlarda marjinal artışlar göstermiş olmasına rağmen *in vivo* fare mikronukleus çalışma sonucu negatiftir. Genel olarak değerlendirildiğinde hidroksizinin mutajen olmadığı düşünülmektedir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.2 Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü
Raf ömrü 36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.
Palladium Tower, Barbaros Mah. Kardelen Sok. No:2 Kat:24/80
34746 Ataşehir, İstanbul

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1AxYnUyS3k0M0FyM0FyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys