

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Atarax 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Atarax 10 mg/5 mL πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg υδροχλωρικής υδροξυζίνης.
Κάθε mL ποσίου διαλύματος περιέχει 2 mg υδροχλωρικής υδροξυζίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 54,80 mg μονοϋδρικής λακτόζης.
Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 0,95 mg αιθανόλης.
Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 750 mg σακχαρόζης.
Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 0,30 mg βενζοϊκού νατρίου (0,048 mg νατρίου).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με γραμμή διχοτόμησης

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Πόσιμο διάλυμα: διαυγές, άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Atarax ενδείκνυται για:

- τη συμπτωματική θεραπεία του άγχους σε ενήλικες ηλικίας από 18 ετών,
- τη συμπτωματική θεραπεία του κνησμού σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 12 μηνών.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

Όταν συνταγογραφείται το πόσιμο διάλυμα, η δόση θα πρέπει να εκφράζεται σε όγκο (mL) και όχι σε βάρος (mg). Η ποσότητα πόσιμου διαλύματος θα υπολογίζεται με σύριγγα από του στόματος χορήγησης, με δοσιμετρικά σημάδια των 0,25 mL.

Δοσολογία

Το Atarax θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα.

- Ενήλικες

Για τη συμπτωματική θεραπεία του άγχους σε ενήλικες ηλικίας από 18 ετών:
50 mg (25 mL)/ημέρα σε 3 μεμονωμένες χορηγήσεις των 12,5 mg-12,5 mg-25 mg (6,25 mL–6,25 mL – 12,5 mL). Είναι στη διακριτική ευχέρεια του ιατρού που συνταγογραφεί εάν το βράδυ θα πρέπει να λαμβάνεται μεγαλύτερη δόση. Σε σοβαρότερα περιστατικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν δόσεις έως το ανώτερο 100 mg/ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg (50 mL).

- Για τη συμπτωματική θεραπεία του κνησμού σε ενήλικες ηλικίας από 18 ετών:

Δόση έναρξης 25mg (12,5 mL) έως 1 ώρα πριν από την ανάπαυση, ακολουθούμενη εάν κριθεί απαραίτητο από δόσεις μέχρι το ανώτερο 25 mg (12,5 mL), 3-4 φορές ημερησίως.

Σε ενήλικες, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg (50 mL).

Παιδιατρικός πληθυσμός Παιδιά (από 12 μηνών)

Το Atarax επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, επειδή ενδέχεται να μην μπορούν να καταπίνουν δισκία.

Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές όπως το Atarax πόσιμο διάλυμα μπορεί να είναι καταλληλότερες για χορήγηση σε παιδιά από 12 μηνών ή σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να καταπίνουν δισκία.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Atarax σε παιδιά κάτω των 12 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Για τη συμπτωματική θεραπεία του κνησμού:

Για εφήβους και παιδιά ηλικίας από 12 μηνών: από 1 mg (0,5 mL)/kg/ημέρα έως 2 mg (1 mL)/kg/ημέρα, σε διηρημένες δόσεις.

Σε παιδιά σωματικού βάρους έως και 40 kg, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2 mg (1 mL)/kg/ημέρα.

Σε παιδιά σωματικού βάρους άνω των 40 kg, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg (50 mL)/ημέρα.

Ειδικός πληθυσμός

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

- Ηλικιωμένοι

Συνιστάται έναρξη της θεραπείας με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης, λόγω παρατεταμένης δράσης. Για τη θεραπεία των ηλικιωμένων θα πρέπει να επιλέγεται η χαμηλότερη δυνατόν δόση. Στους ηλικιωμένους, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 50 mg (25 mL) (βλέπε παράγραφο 4.4).

- Νεφρική δυσλειτουργία

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

Συμβουλευτείτε τον παρακάτω πίνακα και προσαρμόστε τη δόση όπως συνιστάται.

Προσαρμογές Δοσολογίας για Ενήλικες Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία:

Ομάδα	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ml/λεπτό)	Ποσοστό της συνιστώμενης δόσης
Ήπια μειωμένη νεφρική λειτουργία	60 - <90	100%
Μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία	30 - <60	50%
Σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία	<30 που δεν απαιτεί αιμοκάθαρση	25%
Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (End-stage renal disease – ESRD)	<15 που απαιτεί θεραπεία αιμοκάθαρσης	25% 3 φορές την εβδομάδα

- Ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Η ποσότητα του πόσιμου διαλύματος θα υπολογίζεται με μια σύριγγα των 10 ml, βαθμονομημένη ανά 0,25 mL, για από του στόματος χορήγηση. Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 2 mg υδροχλωρικής υδροξυζίνης.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, στη σετιριζίνη, σε άλλα παράγωγα της πιπεραζίνης, στην αμινοφυλλίνη ή την αιθυλενοδιαμίνη.
- Ασθενείς που πάσχουν από πορφυρία.
- Ασθενείς με γνωστή επίκτητη ή συγγενή παράταση του διαστήματος QT. Ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, περιλαμβανομένης γνωστής καρδιαγγειακής νόσου, σημαντικής διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία), οικογενειακού ιστορικού αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σημαντικής βραδυκαρδίας και ταυτόχρονης χρήσης φαρμάκων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και/ή επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Κύηση και θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα για σπασμούς.

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

Λόγω αντιχολινεργικών ιδιοτήτων, η υδροξυζίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα, υπερτροφία του προστάτου, απόφραξη εκροής ουροδόχου κύστης μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνος, βαρεία μυασθένεια ή άνοια. Απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε σύγχρονη χορήγηση της υδροξυζίνης με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ ή αντιχολινεργικά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η σύγχρονη κατανάλωση οινοπνεύματος και υδροξυζίνης πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παράταση του διαστήματος QT

Η υδροξυζίνη έχει συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση, έχουν υπάρξει περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) σε ασθενείς που λάμβαναν υδροξυζίνη. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν άλλους παράγοντες κινδύνου, διαταραχές των ηλεκτρολυτών και λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία η οποία ενδέχεται να έχει συνεισφέρει (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η υδροξυζίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για το μικρότερο δυνατό διάστημα.

Η θεραπεία με υδροξυζίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που ενδέχεται να συσχετίζονται με καρδιακή αρρυθμία και οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε καρδιακά συμπτώματα.

Ηλικιωμένοι

Η υδροξυζίνη δεν συνιστάται σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω της μειωμένης αποβολής της υδροξυζίνης σε αυτόν τον πληθυσμό σε σύγκριση με τους ενήλικες και του μεγαλύτερου κινδύνου εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

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

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει 4,75 mg αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε 5 mL, που ισοδυναμεί με 0,95 mg/mL (0,095% βάρος κατ'όγκο). Η ποσότητα αλκοόλης σε 5 mL αυτού του φαρμάκου ισοδυναμεί με λιγότερο από 2 ml μύτρας ή 1 mL κρασιού. Η μικρή ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις.

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει 0,75 g σακχαρόζης ανά mL. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης – ισομαλτάσης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Σε δόση άνω των 6,5 ml του πόσιμου διαλύματος, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η περιεκτικότητα σε σακχαρόζη. Η σακχαρόζη μπορεί να είναι επιβλαβής για τα δόντια (βλ. παράγραφο 6.1).

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει 1,5 mg βενζοϊκού νατρίου σε κάθε 5 mL, που ισοδυναμεί με 0,3 mg/mL.

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 5 mL, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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 υδροξυζίνης.

Η υδροξυζίνη ανταγωνίζεται της δράσης της β-ιστίνης και των αναστολέων της χολινεστεράσης. Επιβάλλεται η διακοπή της θεραπείας τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τις διαγνωστικές δοκιμασίες για αλλεργία και την πρόκληση βρογχόσπασμου με μεταχολίνη, για να αποφευχθεί ο επηρεασμός των αποτελεσμάτων αυτών των δοκιμασιών.

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

Η υδροξυζίνη εμποδίζει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης η οποία προκαλείται από την αδρεναλίνη. Στους αρουραίους ανταγωνίζεται την αντισπασμωδική δράση της φαινυτοίνης.

Η σιμετιδίνη σε δόση 600 mg 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 100 μM 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 P₄₅₀ σε συγκεντρώσεις (IC 50) από 103 μέχρι 140 μM , που αντιστοιχούν σε 46 μέχρι 52 $\mu\text{g/mL}$. Οι τιμές αυτές υπερβαίνουν κατά πολύ τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Επομένως είναι απίθανο να επηρεάζει η υδροξυζίνη το μεταβολισμό φαρμάκων, τα οποία αποτελούν υπόστρωμα για αυτά τα ένζυμα.

Η σετιριζίνη, μεταβολίτης της υδροξυζίνης, σε συγκέντρωση 100 μM , δεν αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4) του ανθρώπινου ήπατος ή τις ισομορφές της UDP-γλυκουρονυλτρανσφεράσης.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Η συγχορήγηση της υδροξυζίνης με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και/ή επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes) π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη), με ορισμένα αντισταμινικά, με ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη), με ορισμένα αντικαταθλιπτικά (π.χ. σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη), με ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη και υδροξυχλωροκίνη), με ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη), με ορισμένους αντιμυκητιασικούς παράγοντες (π.χ. πενταμιδίνη), με ορισμένα φάρμακα για το γαστρεντερικό (π.χ. προκαλοπρίδη), με ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο (π.χ. τορεμιφαίνη, βανδετανίμη) ή με μεθαδόνη, αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή στη χρήση

Απαιτείται προσοχή με τα φάρμακα που επάγουν βραδυκαρδία και υποκαλιαμία.

Καθώς η υδροξυζίνη μεταβολίζεται από την αλκοολική αφυδρογονάση και το CYP3A4/5, μπορεί να αναμένεται αύξηση των συγκεντρώσεων της υδροξυζίνης στο αίμα όταν συγχορηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι ισχυροί αναστολείς αυτών των ενζύμων.

Επειδή η υδροξυζίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, μπορεί να αναμένεται αύξηση των συγκεντρώσεων της στο αίμα, όταν συγχορηγηθεί 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. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να πάρουν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα για να αποκλείσουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυζίνη.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική λειτουργία.

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

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

Τοκετός

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 κεντρικού νευρικού συστήματος, νεογνική υποξία ή επίσχεση ούρων. Δια τούτο η υδροξυζίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τον τοκετό.

Θηλασμός

Η σιετριζίνη, ο κύριος μεταβολίτης της υδροξυζίνης, απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες μελέτες όσον αφορά την απέκκριση της υδροξυζίνης στο ανθρώπινο γάλα, παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα νεογέννητα / βρέφη μητέρων, που ελάμβαναν θεραπεία με υδροξυζίνη. Επομένως, η υδροξυζίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Ο θηλασμός πρέπει να σταματήσει εάν η χορήγηση της υδροξυζίνης κρίνεται απαραίτητη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα στον άνθρωπο.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση της υδροχλωρικής υδροξυζίνης στη γονιμότητα.

4.7. Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η υδροξυζίνη μπορεί να προκαλέσει κόπωση, ζάλη, καταστολή, οπτικές διαταραχές και συνεπώς μπορεί να έχει μέτρια έως σημαντική επίδραση στην ικανότητα αντίδρασης και συγκέντρωσης, ιδίως σε υψηλότερες δόσεις ή/και εάν λαμβάνεται ταυτόχρονα με οινόπνευμα ή με κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για αυτή την πιθανότητα και να είναι ενήμεροι ότι απαιτείται προσοχή στην οδήγηση ή στον χειρισμό μηχανημάτων.

Σύγχρονη κατανάλωση οινόπνευματος ή άλλων κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος με την υδροξυζίνη πρέπει να αποφεύγεται, επειδή επειδεινώνει αυτές τις καταστάσεις.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

A. Κλινικές δοκιμές

- Σύνοψη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται κυρίως με την κατασταλτική δράση της υδροξυζίνης επί του ΚΝΣ ή την παράδοξη διέγερση του ΚΝ, με την αντιχολινεργική δράση ή με αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

- Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά Κατηγορία/Οργανικό σύστημα και ανά εκτιμώμενη συχνότητα. Εκτιμώμενη συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Από του στόματος χορήγηση υδροξυζίνης: Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται σε ποσοστό τουλάχιστον 1% των ασθενών που έλαβαν υδροξυζίνη, σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, στις οποίες εισήχθησαν 735 ασθενείς, που είχαν εκτεθεί στην υδροξυζίνη και έλαβαν έως και 50 mg ημερησίως και 630 ασθενείς, που είχαν εκτεθεί σε εικονικό φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες (PT)	Συχνότητα (% των ΑΕ)	Συχνότητα (% των ΑΕ)
	Υδροξυζίνη	Εικονικό Φάρμακο
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		
Υπνηλία	Πολύ συχνή (13,74)	Συχνή (2,70)
Κεφαλαλγία	Συχνή (1,63)	Συχνή (1,90)

<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		
Κόπωση	Συχνή (1,36)	Όχι συχνή (0,63)
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>		
Ξηροστομία	Συχνή (1,22)	Όχι συχνή (0,63)

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με τη σετιριζίνη, τον κύριο μεταβολίτη της υδροξυζίνης: θρομβοπενία, επιθετικότητα, κατάθλιψη, τικ, δυστονία, παραισθησία, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, διάρροια, δυσουρία, ενούρηση, εξασθένιση, οίδημα, σωματικό βάρος αυξημένο και μπορούσαν εν δυνάμει να παρατηρηθούν με την υδροξυζίνη.

B. Εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και οι οποίες παρατίθενται πιο πάνω, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Δεν είναι πάντα δυνατόν να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητα εμφάνισής τους στον πληθυσμό υπό θεραπεία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Υπερευαισθησία, αναφυλακτικό σοκ

Ψυχιατρικές διαταραχές

Διέγερση, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, παραισθήσεις

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Καταστολή, ζάλη, αϋπνία, τρόμος, σπασμός, δυσκινησία, απώλεια συνείδησης (συγκοπή)

Οφθαλμικές διαταραχές

Διαταραχές προσαρμογής, θάμβος οράσεως

Καρδιακές διαταραχές

Ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αγγειακές διαταραχές

Υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Βρογχόσπασμος.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Ναυτία, Δυσκοιλιότητα, έμετος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες, Ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Κνησμός, ερυθματώδες εξάνθημα ή κηλιδο-βλατιδώδες εξάνθημα, κνίδωση, δερματίτιδα, φυσαλιδώδες καταστάσεις (για παράδειγμα σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πεμφιγοειδές, πολύμορφο ερύθημα), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, αγγειονευρωτικό οίδημα, τοπικό φαρμακευτικό εξάνθημα, υξημένη εφίδρωση.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Κατακράτηση ούρων

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Κακουχία, πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις
Αύξηση βάρους

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR – 15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ.: +30 2132040380/337, Φαξ: +30 2106549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

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 συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας. Ακολούθως μπορεί να επέλθουν βαθύτερο κόμα και καρδιοαναπνευστική κατέρευση.

Επιβάλλεται ο προσεκτικός έλεγχος των αεραγωγών, της αναπνοής και της κυκλοφορίας με συνεχή ΗΚΓ καταγραφή και θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη παροχή οξυγόνου. 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, κόμα 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: κωδικός ATC N05BB01

Η υδροξυζίνη είναι ένας αγχολυτικός παράγοντας.

Το δραστικό συστατικό του, η υδροχλωρική 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 επιδράσεις

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 το test 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 πομφού 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 αϋπνία απέδειξαν αύξηση του ολικού χρόνου ύπνου, ελάττωση του ολικού χρόνου των νυχτερινών αφυπνίσεων και ελάττωση του λανθάνοντος χρόνου επέλευσης του ύπνου, τόσο έπειτα 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.

Έναρξη 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_{max}) επιτυγχάνεται δύο περίπου ώρες μετά τη λήψη από το στόμα. Εφάπαξ δόση από το στόμα 25 και 50mg σε ενήλικους επιτυγχάνεται C_{max} 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_{max} είναι 65ng/ml.

Κατανομή

Η υδροξυζίνη εμφανίζει ευρεία κατανομή στο σώμα και μεγαλύτερες ακόμα γενικά συγκεντρώσεις στους ιστούς από ότι στο πλάσμα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής στους ενήλικους είναι 7 μέχρι 16 L/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 ότι στη μητέρα.

Βιομετασχηματισμός

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_1 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

Η φαρμακοκινητική της υδροξυζίνης μελετήθηκε σε 9 υγιείς ηλικιωμένους ($69,5 \pm 3,7$ 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).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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 0,7mg/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 ενήλικους: περίπου 4 ώρες σε ασθενείς 1 έτους και περίπου 11 ώρες σε ασθενείς 14 ετών. Γι'αυτό επιβάλλεται ανάλογη προσαρμογή της δόσολογίας στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλέπε 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της υδροξυζίνης μελετήθηκε σε 8 ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 24 ± 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 σημαντικής συσσώρευσης του μεταβολίτη σετιριζίνη έπειτα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων υδροξυζίνης, η ημερήσια δόση της υδροξυζίνης επιβάλλεται να ελαττώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (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).

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 με ενδοφλέβια χορήγηση.

Εφάπαξ δόσεις 80 mg/kg και άνω σε σκύλους από το στόμα προκάλεσαν σημεία καταστολής, αταξία, σπασμούς και τρόμους. Στους πιθήκους, δόσεις που υπερβαίνουν 50mg/kg από το στόμα προκάλεσαν εμετό χωρίς κανένα άλλο σημείο μέχρι τα 400 mg/kg ενώ ενδοφλέβιες δόσεις 15mg/kg προκάλεσαν παροδική αταξία και σπασμούς με πλήρη υποχώρηση του συμπλέγματος εντός 5 λεπτών μετά τη χορήγηση της δόσης. Ενδαρτηριακή ένεση προκαλεί σημαντικές τοπικές ιστικές βλάβες στα κουνέλια.

Σε απομονωμένες ίνες Purkinje σκύλου, η υδροξυζίνη σε δόση 3μM αύξησε τη διάρκεια δυναμικού δράσης, κάτι που δείχνει ότι υπήρχε αλληλεπίδραση με τους διαύλους καλίου, που εμπλέκονται στη φάση επαναπόλωσης. Σε υψηλότερη συγκέντρωση των 30μM, παρατηρήθηκε έντονη μείωση της διάρκειας δυναμικού δράσης, κάτι που δείχνει πιθανή αλληλεπίδραση με τα ρεύματα ασβεστίου και/ή νατρίου. Η υδροξυζίνη προκάλεσε αναστολή του ρεύματος καλίου (I_{Kr}) στους διαύλους του ανθρώπινου γονιδίου hERG, που εκφράζονται στα κύτταρα θηλαστικών, με IC_{50} 62μM, δηλ. συγκέντρωση μεταξύ 10 και 60 φορές υψηλότερη από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Επίσης, οι συγκεντρώσεις υδροξυζίνης, που απαιτούνται για την επίτευξη επιδράσεων στην ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς είναι 10 έως 100 φορές υψηλότερες από εκείνες, που απαιτούνται για τον αποκλεισμό των H_1 και 5-HT₂ υποδοχέων. Σε σκύλους οι οποίοι είχαν τις αισθήσεις τους και είχαν ελευθερία κίνησης και οι οποίοι παρακολουθούνταν με τηλεμετρία, η υδροξυζίνη και τα εναντιομερή της προκάλεσαν παρόμοια καρδιαγγειακά προφίλ αν και υπήρχαν κάποιες μικρές διαφορές. Σε πρώτη μελέτη τηλεμετρίας σε σκύλο, η υδροξυζίνη (21 mg/kg po) αύξησε ελαφρώς την καρδιακή συχνότητα και μείωσε τα διαστήματα PR και QT. Δεν επηρεάστηκαν τα διαστήματα QRS και QTc και, επομένως, σε κανονικές θεραπευτικές δόσεις, οι ελαφρές αυτές αλλαγές δεν είναι πιθανόν να προκαλούν προβληματισμό από κλινική άποψη. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα και στο διάστημα PR σε δεύτερη μελέτη τηλεμετρίας σε σκύλους, όπου η απουσία των δράσεων της υδροξυζίνης στο διάστημα QTc επιβεβαιώθηκε από τη χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσεων, μέχρι 36 mg/kg.

Σε αρουραίους, η χορηγούμενη επί 30 ημέρες υδροξυζίνη, ήταν ικανοποιητικά ανεκτή σε δόση 20 mg/kg/ημέρα, υποδορίως, αλλά στα 200 mg/kg/ημέρα από το στόμα συνέβησαν κάποιοι θάνατοι.

Η χρόνια τοξικότητα της υδροξυζίνης μελετήθηκε σε αρουραίους σε δόση 50mg/kg ημερησίως από το στόμα με κατανάλωση 100 g τροφής επί 24 εβδομάδες, χωρίς να προκληθούν κλινικά σημεία ή ιστοπαθολογικές ανωμαλίες. Δόσεις 10 mg/kg/ημέρα επί 70 ημέρες 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 κυνημάτων, 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 25 mg

Πυρήνας: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο πυριτίου. Επικάλυψη: Opadry Y-1-7000 (αποτελείται από διοξείδιο του τιτανίου E171, υπρομελλόζη 2910 5cp, πολυαιθυλενογλυκόλη 400).

Πόσιμο διάλυμα 10 mg/5mL

Αιθανόλη (96%), σακχαρόζη, βενζοϊκό νάτριο, λεβομενθόλη, βελτιωτικό γεύσης φουντούκι CE 12895, ύδωρ κεκαθαρισμένο

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 25 mg: 5 χρόνια
Πόσιμο διάλυμα 10 mg/5mL: 2 χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το προϊόν να φυλάσσεται στον εξωτερικό περιέκτη, για να προστατεύεται από το φως.
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 25 mg: κυψέλη (blister) από φύλλο αλουμινίου και PVC
Πόσιμο διάλυμα 10 mg/5ml: φιάλη γυάλινη, κίτρινου χρώματος τύπου III. Η συσκευασία περιλαμβάνει επίσης μια σύριγγα (πολυαιθυλενίου/πολυστυρενίου) για χορήγηση από το στόμα.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UCB A.E., Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος
Τηλ. 2109974000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 25mg

47915/14-10-2008

Πόσιμο διάλυμα 10mg/5ml

47909/14-10-2008

9. ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20-09-1958

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14-10-2008

10. ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΑΤΑΡΑΧ - οδηγίες από το THERAPIA.GR