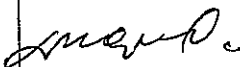


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
636/25-03-03	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ATARAX®

1. Търговско име на лекарствения продукт

ATARAX 25 mg филм-таблетки

2. Количествен и качествен състав

Всяка филм-таблетка **ATARAX 25 mg** съдържа 25 mg hydroxyzine dihydrochloride.

За помощните вещества виж точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филм-таблетки (25 mg, чрез директна компресия): бели, продълговати, филм-таблетки с делителна черта.

4. Клинични данни:

4.1. Показания

ATARAX е показан за :

- Симптоматично лечение на тревожност при възрастни;
- Симптоматично лечение на пруритус;
- Премедикация в хирургията.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Възрасти:

- За симптоматично лечение на тревожност:
50 mg дневно разделени на три приема, съответно от 12,5 –12,5 –25 mg;
при по-тежки случай може да се приложат до 300 mg дневно.
- За симптоматично лечение на пруритус:
Започва се с начална доза от 25 mg преди сън и ако е необходимо може да се продължи с дози до 25 mg 3 до 4 пъти дневно.
- За премедикация преди хирургични интервенции:



50 до 200 mg дневно, приложени наведнъж или разделени на 2 приема: при еднократно приложение 1 час преди операцията, като може да се назначат и под формата на еднократен прием вечерта преди анестезията.

Максималната единична доза при възрастни не трябва да надвишава 200 mg, докато дневната доза не трябва да е по-висока от 300 mg.

Деца (от 12 месечна възраст):

- За симптоматично лечение на пруритус:
Над 6 години: 1 mg/kg дневно до 2 mg/kg дневно, приети под формата на отделни приеми;
- За премедикация преди хирургични интервенции:
Единична доза от 1 mg/kg 1 час преди хирургичната интервенция или 1 mg/kg вечерта, преди анестезията.

Определяне на дозата:

Дозата трябва да бъде определена индивидуално в рамките на препоръчания дозов режим и в зависимост от отговора на пациента към лечението.

При пациенти в напреднала възраст се започва лечение с половината от препоръчаната доза, поради удълженото действие на продукта.

При пациенти с чернодробна дисфункция се препоръчва намаляване на дозата с 33%.

Дозата трябва да бъде намалена и при пациенти с умерено до тежко увреждане на бъбречната функция, поради пониженото отделяне на метаболита цетиризин.

4.3. Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към някоя от съставките на **ATARAX**, към цетиризин, към други липеразинови производни, към аминофилин или етилендиамин.
- Пациенти, страдащи от порфирия.
- Бременност и кърмене (виж т. 4.6).
- Интра-артерилното или подкожно приложение на **ATARAX** инжекционен разтвор е противопоказно.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

ATARAX трябва да се прилага с внимание при пациенти с повишен потенциален риск от конвулсии.

Малките деца са по-склонни към поява на нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система (виж т. 4.8). При деца конвулсии се наблюдават често в сравнение с възрастните.



Поради потенциалния си антихолинергичен ефект, **ATARAX** трябва да се прилага внимателно при пациенти с глаукома, обструкция на пикочния мехур, понижен стомашно-чревен мотилитет, миастения гравис или деменция.

Необходимо е коригиране на дозата, в случай на едновременно приложение на **ATARAX** с други средства, подтискащи централната нервна система или лекарства, притежаващи антихолинергични свойства (виж т. 4.5).

Трябва да се избягва едновременната употребата на алкохол и **ATARAX** (виж т. 4.5).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с известна склонност към сърдечна аритмия или такива, лекувани едновременно с аритмогенни средства.

При пациенти в напреднала възраст, се препоръчва започване на лечението с половината от обикновено приетата доза, поради удълженото действие на продукта. Дозата на **ATARAX** трябва да бъде намалена и при пациенти с нарушена чернодробна функция или такива с умерено до тежко бъбречно увреждане (виж т. 4.2).

Лечението с **ATARAX** трябва да бъде прекъснато 5 дни преди тестването за алергия или метахолинова бронхиална проба, с цел избягване въздействието върху резултатите.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Потенциращият ефект на **ATARAX** трябва да се има предвид, при едновременното му приложение с подтискащи ЦНС средства или такива с антихолинергични свойства, като дозата трябва да се определи индивидуално.

Алкохолът също потенцира ефектите на **ATARAX**.

ATARAX антагонизира действието на бетахистина и антихолинестеразните средства.

Лечението с **ATARAX** трябва да бъде прекъснато 5 дни преди тестването за алергия или метахолинова бронхиална проба, с цел избягване въздействието върху резултатите.

Трябва да се избягва и едновременното прилагане на **ATARAX** с MAO инхибитори.

ATARAX противодейства на пресорния ефект на адреналина.

Хидроксизин антагонизира антиконвулсивното действие на фенитоина, при плъхове.

Циметидин 600 mg, два пъти дневно намалява серумните концентрации на хидроксизин с 36% и повишава пиковите концентрации на метаболита цетиризин с 20 %.

ATARAX е инхибитор на цитохром P 450 2D6 (K_i : 3.9 μ M ; 1.7 μ g/ml) и във високи дози може да доведе до лекарствени взаимодействия със субстратите на CYP2D6.

При 100 μ M **ATARAX** няма инхибиращ ефект върху изоформите 1A1 и 1A6 на UDP-glucuronyl transferase в чернодробните микrozоми на човека. Той инхибира цитохром P450 2C9/C10, 2C19 и 3A4 изоформите при концентрации (IC_{50} : 19 до 140 μ M ; 7 до 52 μ g/ml) над пиковите плазмени концентрации. Метаболитът цетиризин няма инхибиращ ефект върху чернодробните човешки цитохром P 450 (1A2, 2A6, 2C9/C10, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и изоформите на UDP-glucuronyl transferase. Ето защо, **ATARAX** не нарушава метаболизма на лекарствата, субстрати на тези ензими.

Тъй като хидроксизин се метаболизира в черния дроб, нарастването на кръвните концентрации на хидроксизин може да се проследи чрез едновременното му

приложение с други лекарства, за които е известно, че са потенциални инхибитори на чернодробните ензими.

4.6. Бременност и кърмене

Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност.

Хидроксизин преминава плацентата и води до концентрации у плода, по-високи от тези в майката.

До момента няма съответни епидемиологични данни от прилагането на **ATARAX** по време на бременност. При новородени, чиито майки са приемали **ATARAX** през последните етапи на бременността и/или по време на раждането, са наблюдавани следните нежелани реакции (веднага или няколко часа след раждането): хипотония, смущения в движението, включително екстрапирамидни нарушения, клонични гърчове, подтискане на ЦНС, неонатални хипоксични състояния или ретенция на урината.

Ето защо, **ATARAX** не трябва да се прилага по време на бременност.

ATARAX е противопоказан в случай на кърмене. Ако е необходимо лечение с **ATARAX**, то кърменето трябва да бъде спряно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ATARAX може да наруши реактивната способност и концентрацията. Пациентите трябва да бъдат предупредени за тази възможност и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини докато приемат лекарството.

Едновременното прилагане на **ATARAX** с алкохол или други седативни средства, трябва да се избягва, поради засилване на тези ефекти.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са свързани главно с подтискането на ЦНС или нейното парадоксално стимулиране, антихолинергичната активност или с реакциите на свръхчувствителност.

Според класификацията на MedDRA са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

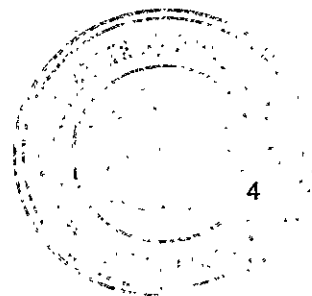
Сърдечни нарушения:

Тахикардия NOS

Зрителни нарушения:

Смущения в акомудацията, замъглено виждане

Стомашно-чревни нарушения:



Запек, сухота в устата, гадене, повръщане NOS

Общи нарушения:

Умора, неразположение, пирексия NOS

Нарушения на имунната система:

Анафилактичен шок, свръхчувствителност NOS

Функционални изследвания:

Промени във чернодробните функционални тестове

Нарушения на нервната система:

Гърчове, замаяност, дискинезия, главоболие, безсъние, седация, сънливост, тремор

Психични нарушения:

Ажитираност, объркване, дезориентация, халюцинации NOS

Бъбречни нарушения:

Ретенция на урината

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения:

Бронхоспазъм

Нарушения в областта на кожата и подкожната тъкан:

Ангioneвротичен оток, дерматит, пруритус, еритематозен и макулопапулозен обрив, повишено изпотяване, уртикария.

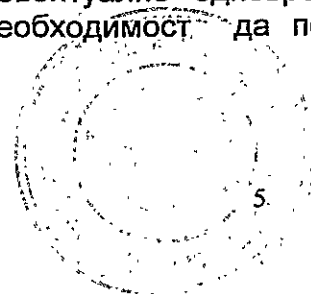
Съдови нарушения:

Хипотензия,

4.9. Предозиране

Симптомите, наблюдавани след значително предозиране са свързани главно с прекомерния антихолинергичен ефект, подтискането или парадоксалното стимулиране на ЦНС. Те включват гадене, повръщане, тахикардия, пирексия, сънливост, нарушени зенични рефлексии, тремор, обърканост и халюцинации. Те могат да бъдат последвани от нарушения в съзнанието, подтискане на дишането, конвулсии, хипотония или сърдечна аритмия. Може да последва кома и кардиореспираторен колапс.

Необходим е строг контрол върху дихателните пътища, дишането и циркулаторния статус, продължителен ЕКГ запис, както и осигуряване на необходимия кислород. Необходимо е проследяване и на сърдечната функция и кръвното налягане за период 24 часа след преминаване на симптомите на предозиране. Пациентите с променено психично състояние трябва да бъдат изследвани за евентуално едновременно приемане и на други лекарства или алкохол и при необходимост да получат кислород, налоксон, глюкоза и тиамин.



При необходимост от вазопресия се прилага норепинефрин или метараминол, като не трябва да се използва епинефрин.

Сироп от іресас (южноамериканско растение, от което се прави разхлабително средство) не трябва да се прилага при симптоматични пациенти или при такива, при които биха могли да настъпят бързо объркване, кома или конвулсии, поради възможност това да доведе до аспирационни пневмонити.

При клинично значимо предозиране се прави стомашна промивка с предшестваща ендотрахеална интубация. Може да се приложи и активен въглен, но данните за неговата ефективност в този случай са оскъдни.

Поставя се под съмнение и ползата от провеждането на хемодиализа или хемоперфузия.

Няма специфичен антидот.

Литературните данни показват, че при наличие на тежки, живота-застрашаващи, трудно повлияващи се от други лекарства антихолинергични ефекти, прилагането на физиостигмин може да бъде от полза.

Физиостигмин не трябва да се прилага само с цел поддържане на пациента буден. При едновременното приемане на циклични антидепресанти, използването на физиостигмин може да ускори появата на гърчове и трудно повлияващ се сърдечен арест. Физиостигмин трябва да се избягва и при пациенти с нарушена сърдечна проводимост.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

ATARAX е психолептично и анксиолитично средство (атарактик)

АТС код: N05B B01.

Лекарственото вещество хидроксизин дихидрохлорид е производно на дифенилметана и се различава в химично отношение от фенотиазините, резерпина, мепробамата или бензодиазепините.

Механизъм на действие

Hydroxyzine dihydrochloride не е кортикален депресант, а действието му се проявява чрез подтискане активността на съответните основни (ключови) субкортикални области на централната нервна система.

Фармакодинамични ефекти

Антихистаминовия ефект и бронходилататорната активност са демонстрирани експериментално и са клинично потвърдени. Антиеметичния ефект е установен, както с апоморфиновия, така и с верилоидният тест. Фармакологичните и клинични проучвания показват, че в терапевтични дози хидроксизин не повишава стомашната секреция или киселинност, като в повечето случаи проявява слаба антисекреторна активност. При възрастни здрави доброволци и деца и наблюдавано намаляване на

кръга и зачервяването след интрадермално инжектиране на хистамин или антигени. Хидроксизин е демонстрирал своята ефективност и при облекчаване на пруритус при различни форми на уртикария, екзема и дерматити.

При нарушена чернодробна функция, антихистаминовия ефект може да бъде удължен до 96 часа след прилагане на единична доза.

ЕЕГ записите при здрави доброволци показват неговия аксиолитично-седативен профил. Аксиолитичният ефект е бил потвърден при пациенти чрез прилагане на различни класически психометрични тестове. Полисомнографските записи при тревожни и инсомнични пациенти доказват увеличаване на общото време на съня, намаляване на общото време на нощната будност и намаляване на сънната латентност както след единични, така и след повтарящи се дневни дози от 50 mg. Намаляване на мускулното напрежение е наблюдавано при тревожни пациенти при дневна доза от 3 x 50 mg. Не са наблюдавани смущения в паметта. Не са наблюдавани и симптоми на привикване след 4-седмично лечение при тревожни пациенти.

Начало на действие

Антихистаминовия ефект настъпва приблизително 1 час след прилагане на пероралните форми. Седативният ефект при сироп настъпва след 5-10 минути, а при таблетките съответно 30-45 минути.

Хидроксизин има също спазмолитично и симпатолитично действие. Той притежава нисък афинитет към мускариновите рецептори и проявява слаба аналгетична активност.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Хидроксизин се абсорбира бързо през стомашно-чревния тракт. Пиково плазмено ниво (C_{max}) се достига около 2 часа след перорално приложение. След единични перорални дози от 25 mg и 50 mg при възрастни, пиковите концентрации са съответно 30 ng/ml и 70 ng/ml. Скоростта и степента на абсорбция на хидроксизин са сходни при таблетките или сироп. След многократно приложение, веднъж дневно, концентрациите му нарастват с 30%. Бионаличността на хидроксизин при перорално приложение е около 80% по отношение на тази, наблюдавана при интрамускулно (IM) приложение. След IM прилагане на единична доза от 50 mg, пиковите плазмени концентрации обикновено са 65 ng/ml.

Разпределение

Хидроксизин се разпределя в целия организъм, но по-високи концентрации се наблюдават в тъканите, в сравнение с плазмата. Обема на разпределение при възрастни е от 7 до 16 l/kg. След перорално приложение хидроксизин преминава в кожата, като концентрациите му там са по-високи от плазмените, както след единично, така и след многократно приложение. Хидроксизин преминава кръвно-мозъчната и плацентарна бариера, което води до по-високи концентрации у плода, в сравнение с тези при майката.



Метаболизъм

Хидроксизин се метаболизира активно. Основните метаболитни пътища водят до образуването на карбоксилен метаболит, цетиризин (45% от пероралната доза). Този метаболит притежава значителни перифирни H_1 -антагонистични свойства. Идентифицирани са и редица други метаболити, включително О-деалкилиран метаболит с плазмено време на полу-елиминиране 59 часа.

Елиминиране

Времето на полу-елиминиране при възрастни е около 14 часа (от 7 до 20 часа). Общия клирънс, определен при проучванията е 13 ml/min/kg. Само 0.8% от приетата доза се отделя чрез урината в непроменен вид. Основният метаболит цетиризин се отделя главно в непроменен вид с урината (25 и 16% съответно от пероралната и IM доза хидроксизин).

Специални групи:

Пациенти в напреднала възраст

Изследвана е фармакокинетиката на хидроксизин при 9 здрави индивида в напреднала възраст (69.5 ± 3.7 години), след перорално прилагане на единична доза от 0.7 mg/kg. Времето на полу-елиминиране е било удължено до 29 часа, а определеният обем на разпределение е нараснал до 22.5 l/kg. Препоръчва се намаляване на дневната доза на хидроксизин при пациенти в напреднала възраст (виж т. 4.2).

Деца

Фармакокинетиката на хидроксизин е оценена при 12 деца (6.1 ± 4.6 години и 22.0 ± 12.0 kg), след перорално прилагане на единична доза от 0.7 mg/kg. Плазмения клирънс е приблизително 2.5 пъти от този на възрастните. Времето на полу-елиминиране е по-кратко от това при възрастните. То е около 4 часа за групата на едногодишните пациенти и 11 часа за групата на пациентите на 14 годишна възраст. Необходимо е коригиране на дозата при деца (виж т. 4.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробна дисфункция, вторична или първична билиарна цироза, общия клирънс е приблизително 60% от този, наблюдаван при пациенти без такова нарушение. Времето на полу-елиминиране е увеличено до 37 часа, а серумните концентрации на карбоксилния метаболит, цетиризин са по-високи от тези при млади пациенти с нормална чернодробна функция. Дневната доза или честотата на прилагане трябва да бъдат редуцирани при пациенти с увредена чернодробна функция (виж т. 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакинетиката на хидроксизин е изследвана при 8 пациента с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс: 24 ± 7 ml/min). Степента на разпределение (AUC) на хидроксизин не се променя, докато тази на карбоксилния метаболит, цетиризин е увеличена. Този метаболит не се отделя ефективно чрез хемодиализа. С оглед

избягване на значително кумулиране на метаболита цетиризин, след многократно прилагане на хидроксизин, дневната доза на хидроксизин при пациенти с нарушена бъбречна функция, трябва да бъде намалена.

5.3.Предклинични данни за безопасност

Проучванията върху острата, подостра и хронична токсичност не са показали обезпокоителни резултати при гризачи, кучета и маймуни. LD50 при плъхове и мишки са съответно 690 и 550 mg/kg p.o. и 81 и 56 mg/kg i.v.

Единични перорални дози от 100 mg/kg индуцират признаци на депресия, атаксия, конвулсии и тремор при кучета. При маймуни, при перорални дози над 50 mg/kg е наблюдавано повръщане, докато интравенозни дози от 15 mg/kg предизвикват конвулсии. Интра-артериални инжекции водят до значими тъканни лезии при зайци.

Подострата токсичност е била изследвана при кучета при доза от 50 mg/kg и води до гадене, треперене и конвулсии. Плъхове са преживели 30 дни при перорално приложение на хидроксизин 200 mg/kg/дневно.

Хроничната токсичност е била проучена при плъхове, при перорални дози до 50 mg/kg без симптоми на хистопатологични аномалии. Дози от 10 mg/kg са намалили концентрацията и жизнеспособността на сперматоцитите. При кучета, перорални дози до 20 mg/kg дневно в продължение на 6 месеца не са били свързани с никакви симптоми или никакви биологични или хистопатологични аномалии.

Тератогенността е била оценена при бременни гризачи: малформации на плода и аборт са наблюдавани при дози над 50 mg/kg хидроксизин, поради акумулиране на метаболита норхлорциклизин. Тератогенните дози тук са по-високи от тези, използвани при хората с терапевтична цел. Не е наблюдавана мутагенна активност при теста на Амес. Цитотоксичният потенциал е оценен като слаб. Не е наблюдаван канцерогенен ефект.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

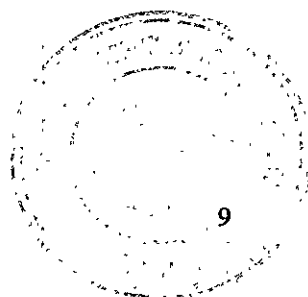
Филм-таблетки от 25 mg (чрез директна компресия):

Сърцевина:

Lactose monohydrate	54,80 mg
Microcrystalline cellulose	28,00 mg
Magnesium stearate	1,50 mg
Colloidal anhydrous silica	0,70 mg

Покритие:

Opadry Y-1-7000	3,30 mg
Titanium dioxide (E171)	0,21 mg



H.P.M.C. 2910 5cP
Macrogol 400

2,06 mg
1,03 mg

Purified water q.s.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

В оригинална опаковка:

ATARAX филм-таблетки 25 mg x 25: 5 години

6.4. Специални условия за съхранение

В оригинална опаковка:

ATARAX филм-таблетки 25 mg x 25: *Да се съхранява под 25°C, във външната опаковка.*

Лекарствения продукт трябва да се съхранява във външната картонена опаковка, поради фоточувствителността на hydroxyzine dihydrochloride.

6.5 Данни за опаковката

Филм-таблетките са поставени в термични PVC/алуминиеви "блистерни" ленти.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки при употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

UCB S.A.

Allee de la Recherche, 60

B – 1070 Brussels (Belgium)

7.1. Име и адрес на производителя:

UCB S.A. Pharma Sector

Chemin du Foriest, B-1420 Braine-L'Alleud - Belgium

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

ATARAX филм-таблетки 25 mg x 25.

№ 529/20.09.1994

10. Дата на (частична) актуализация на текста.

Март 2001 г.

