

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atarax 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Atarax 25 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg eller 25 mg hydroksyzinhydroklorid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Atarax 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 18,72 mg laktosemonohydrat.

Atarax 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver 25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 54,80 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

10 mg: Hvit, rund tablett

25 mg: Hvit, oval tablett, med delestrek. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atarax er indisert for:

- symptomatisk behandling av angst hos voksne fra og med 18 år;
- symptomatisk behandling av pruritus hos voksne, ungdom og barn fra og med 6 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen må tilpasses individuelt. Atarax bør brukes ved laveste effektive dose og over kortest mulig tid.

Voksne:

- Symptomatisk behandling av angst hos voksne fra og med 18 år:

50 mg/dag fordelt på tre separate doser på henholdsvis 12.5 mg morgen, 12.5 mg midt på dagen og 25 mg kveld. I mer alvorlige tilfeller kan doser på inntil 100 mg/dag fordelt på flere doser brukes. Maksimal daglig dose er 100 mg per dag.

- Symptomatisk behandling av pruritus hos voksne fra og med 18 år:

Startdosen er 25 mg om kvelden (cirka en time før sengetid), deretter ved behov inntil 25 mg 3-4 ganger daglig.

Maksimal daglig dose hos voksne er 100 mg per dag.

Spesielle populasjoner

Eldre

Hos eldre anbefales det å starte behandlingen med halvparten av anbefalt dose pga. forlenget virkning. Til behandling av eldre anbefales lavest mulig effektive dose. Maksimal daglig dose hos eldre er 50 mg per dag (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Daglig dose bør reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen bør reduseres hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon pga. redusert utskillelse av metabolitten cetirizin.

Pediatrisk populasjon

Atarax filmdrasjerte tabletter anbefales ikke til barn under 6 år da de kanskje ikke er i stand til å svelge tabletter. Andre legemiddelformer enn tabletter kan være mer egnet for barn og pasienter som ikke kan svelge tabletter.

Symptomatisk behandling av pruritus:

Til ungdom og barn ≥ 6 år: Fra 1 mg/kg/dag og inntil 2 mg/kg/dag fordelt på flere doser.

Maksimal daglig dose hos barn med kroppsvekt inntil 40 kg er 2 mg/kg/dag.

Maksimal daglig dose hos barn med kroppsvekt over 40 kg er 100 mg/dag.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Endogen depresjon, prepsykotisk agitasjon
- Alkohol- eller barbituratforgiftning
- Narkotika overdosering
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor cetirizin, andre piperazinderivater, aminofyllin eller etylendiamin
- Porfyri
- Pasienter med kjent ervervet eller medfødt forlenget QT-intervall
- Pasienter med kjente risikofaktorer for forlenget QT-intervall, inkludert kjent kardiovaskulær sykdom, signifikante forstyrrelser i elektrolyttbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), familiehistorie med plutselig hjertedød, signifikant bradykardi, samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og/eller indusere torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hydroksyzin bør administreres med forsiktighet til pasienter med økt risiko for kramper.

Yngre barn utvikler lettere bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (se pkt. 4.8). Kramper er hyppigere rapportert hos barn enn hos voksne.

På grunn av potensielle antikolinerge effekter bør hydroksyzin brukes med forsiktighet ved glaukom, obstruksjon i urinrøret, nedsatt gastrointestinal motilitet, myasthenia gravis eller demens.

Dosejusteringer kan være nødvendige hvis hydroksyzin brukes samtidig med andre legemidler som virker dempende på sentralnervesystemet eller legemidler med antikolinerge egenskaper (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av alkohol og hydroksyzin bør unngås (se pkt. 4.5).

QT-forlengelse

Hydroksyzin er forbundet med forlengelse av QT-intervallet på elektrokardiogram (EKG). Fra bivirkningsovervåking etter markedsføring er det sett tilfeller av forlenget QT-intervall og torsades de pointes hos pasienter som bruker hydroksyzin. De fleste av disse pasientene hadde andre risikofaktorer, elektrolyttforstyrrelser og fikk annen samtidig behandling som kan ha bidratt til dette (se pkt. 4.8).

Hydroksyzin bør brukes ved laveste effektive dose og over kortest mulig tid.

Behandling med hydroksyzin bør avbrytes dersom det oppstår tegn eller symptomer som kan være forbundet med hjerterytmie, og pasienten bør oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.

Pasienter bør rådes til å rapportere alle hjertesymptomer umiddelbart.

Eldre

Bruk av hydroksyzin anbefales ikke hos eldre på grunn av nedsatt eliminering av hydroksyzin i denne populasjonen sammenlignet med voksne, og høyere risiko for bivirkninger (f.eks. antikolinerge effekter) (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Dosen bør reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Advarsler om hjelpestoffer med kjent effekt

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hydroksyzin kan forsterke effekten av legemidler som virker dempende på sentralnervesystemet eller legemidler med antikolinerge egenskaper, og ved samtidig bruk bør dosering derfor tilpasses individuelt. Alkohol forsterker også effekten av hydroksyzin.

Hydroksyzin motvirker effekten av betahistin og av antikolinesteraser. For å unngå påvirkning på testresultatene bør behandlingen stoppes minst 5 dager før allergitesting eller bronkial provokasjonstest med metakolin.

Samtidig administrering av hydroksyzin og MAO-hemmere bør unngås.

Hydroksyzin motvirker den blodtrykksøkende effekten av adrenalin.

Hydroksyzin motvirker den antikonvulsive effekten av fenytoin hos rotter.

Administrering av cimetidin 600 mg to ganger daglig økte serumkonsentrasjonen av hydroksyzin med 36 % og reduserte C_{max} av metabolitten cetirizin med 20 %.

Hydroksyzin hemmer CYP 2D6 og kan ved høye doser forårsake legemiddel/legemiddel-interaksjoner med CYP 2D6-substrater.

Ved 100 μ M har hydroksyzin ingen hemmende effekt på isoformene 1A1 og 1A6 av UDP-glukuronyltransferase i humane levermikrosomer. Hydroksyzin hemmer cytokrom P450-isoformene 2C9, 2C19 og 3A4 ved konsentrasjoner (IC_{50} : 103-140 μ M; 46-52 μ g/ml) som er betydelig høyere enn

maksimalt plasmakonsentrasjoner. Det er derfor lite sannsynlig at hydroksyzin hemmer metabolismen til de legemidlene som er substrater for disse enzymene.

Metabolitten cetirizin har ved 100 µM ingen hemmende effekt på humant levercytokrom P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) og isoformene av UDP- glukuronyltransferase.

Kontraindiserte kombinasjoner

Samtidig administrering av hydroksyzin og legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og/eller indusere torsades de pointes, f.eks. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol), enkelte antihistaminer, enkelte antipsykotika (f.eks. haloperidol), enkelte antidepressiver (f.eks. citalopram, escitalopram), enkelte malariamidler (f.eks. meflokin og hydroksyklarokin), enkelte antibiotika (f.eks. erytromycin, levofloksacin, moksifloksacin), enkelte fungicider (f.eks. pentamidin), enkelte legemidler mot gastrointestinale lidelser (f.eks. prukaloprid), enkelte legemidler som brukes ved kreft (f.eks. toremifen, vandetanib) og metadon, øker risikoen for hjertearytmier. Kombinasjonen er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kombinasjoner som krever forsiktighet

Forsiktighet skal utvises ved bradykardi og legemidler som induserer hypokalemi.

Hydroksyzin metaboliseres via alkoholdehydrogenase og CYP 3A4/5, og en økning av hydroksyzinkonsentrasjonene i blodet kan forventes når hydroksyzin administreres samtidig med legemidler som er potente hemmere av disse enzymene.

Når bare én av disse metabolismeveiene hemmes, kan imidlertid den andre veien delvis kompensere for dette.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter.

Hydroksyzin krysser placentabarrieren, og dette fører til høyere konsentrasjoner hos fosteret enn hos moren. Ingen andre epidemiologiske data knyttet til eksponering av hydroksyzin under graviditet er per i dag tilgjengelig.

Hos nyfødte av mødre som har fått hydroksyzin under siste del av graviditet og/eller fødsel, er følgende bivirkninger observert umiddelbart etter eller bare få timer etter fødselen: hypotoni, bevegelsesforstyrrelser inkludert ekstrapyramidale forstyrrelser, kloniske bevegelser, CNS-depresjon, neonatal hypoksi eller urinretensjon.

Hydroksyzin er derfor kontraindisert under graviditet.

Amming

Cetirizin, hovedmetabolitten av hydroksyzin, skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Effekter er observert hos nyfødte/spedbarn ammet av mødre som er behandlet med hydroksyzin. Hydroksyzin er derfor kontraindisert under amming. Amming skal avbrytes dersom behandling med hydroksyzin er nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hydroksyzin kan påvirke reaksjons- og konsentrasjonsevnen. Pasienten bør gjøres oppmerksom på dette og advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner. Samtidig bruk av hydroksyzin og alkohol eller andre sedativa bør unngås da dette forsterker disse effektene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene er i hovedsak knyttet til CNS-dempende eller paradoksalt stimulerende effekter, antikolinerg aktivitet, eller overfølsomhetsreaksjoner.

Bivirkninger i tabellform

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Hjertesykdommer:

Sjeldne: Takykardi

Ikke kjent: Ventrikkelarytmier (f.eks. torsades de pointes), forlenget QT-intervall (se pkt. 4.4)

Øyesykdommer:

Sjeldne: Akkommodasjonsforstyrrelser, tåkesyn

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: Munntørhet

Mindre vanlige: Kvalme

Sjeldne: Obstipasjon, oppkast

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: Utmattelse

Mindre vanlige: Malaise, pyreksi

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Overfølsomhet

Svært sjeldne: Anafylaktisk sjokk

Nevrologiske sykdommer:

Svært vanlige: Døsighet

Vanlige: Hodepine, sedasjon

Mindre vanlige: Svimmelhet, insomni, tremor

Sjeldne: Krampe, dyskinesi

Ikke kjent: Bevissthetstap (synkope)

Psykiatriske lidelser:

Mindre vanlige: Agitasjon, forvirring

Sjeldne: Desorientering, hallusinasjoner

Sykdommer i nyre og urinveier:

Sjeldne: Urinretensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Bronkospasme

Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: Pruritus, erytematøst utslett, makulopapulært utslett, urtikaria, dermatitt

Svært sjeldne: Angionevrotisk ødem, økt svetting, fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption), akutt generalisert eksantematøs pustulose, erythema multiforme

Ikke kjent: Bulløse tilstander (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, pemfigoid)

Karsykdommer:

Sjeldne: Hypotensjon

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormale verdier i leverfunksjonstester

Ikke kjent: Hepatitt

Undersøkelser

Ikke kjent: Vektøkning

Følgende bivirkninger er sett med cetirizin, hovedmetabolitten av hydroksyzin: Trombocytopeni, aggresjon, depresjon, tic, dystoni, parestesi, okulogyr krise, diaré, dysuri, enurese, asteni, ødem, vektøkning. Disse kan potensielt også oppstå ved bruk av hydroksyzin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer observert etter en betydelig overdose er hovedsakelig knyttet til kraftig antikolinerg virkning, CNS-depresjon eller paradoksal CNS-stimulering. Dette omfatter kvalme, oppkast, takykardi, pyreksi, somnolens, forstyrret pupillerefleks, tremor, forvirring og hallusinasjoner. Dette kan etterfølges av et nedsatt bevissthetsnivå, respirasjonsdepresjon, kramper, hypotensjon eller hjerterytmie. Dypere koma og kardiorespiratorisk kollaps kan deretter forekomme.

Status for luftveier, respirasjon og sirkulasjon må overvåkes nøye ved hjelp av kontinuerlige EKG-målinger, og tilstrekkelig oksygen bør være tilgjengelig. Hjerter og blodtrykk bør overvåkes inntil pasienten har vært symptomfri i 24 timer. Pasienter med endret mental status bør undersøkes mht. samtidig inntak av andre legemidler eller alkohol og gis oksygen, nalokson, glukose og tiamin om nødvendig.

Noradrenalin eller metaraminol bør gis hvis det er behov for blodtrykksstimulerende middel. Det skal ikke gis adrenalin.

Ipekakuanhamikstur skal ikke gis til symptomatiske pasienter eller de som raskt kan falle i søvn eller koma eller få krampeanfallet, fordi dette kan føre til aspirasjonspneumoni. Ventrikkelskylling med endotrakeal intubasjon kan utføres dersom en klinisk signifikant mengde legemiddel er inntatt. Aktivt kull kan tilføres, men det er få data som støtter effekten av dette.

Det er tvilsomt om hemodialyse eller hemoperfusjon er av noen verdi. Spesifikt antidot finnes ikke.

Litteratur viser at en terapeutisk dose med fysostigmin kan gi effekt i tilfeller av alvorlige, livstruende, antikolinerge effekter som er vanskelig å behandle og som ikke responderer på andre forbindelser. Fysostigmin bør ikke benyttes kun for å holde pasienten våken. Dersom sykliske antidepressiva er inntatt samtidig, kan bruk av fysostigmin fremkalle kramper og hjerrestans. Unngå også bruk av fysostigmin til pasienter med ledningsfeil i hjertet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anxiolytika, ATC-kode: N05B B01
Hydroksyzin er et difenylmetanderivat.

Virkningsmekanisme
H₁-reseptorantagonist.

Farmakodynamiske effekter

Kløestillende og angstdempende effekt. Øvrige egenskaper er muskelrelakserende, spasmolytisk, antikolinerg, antiemetisk og sedativ effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hydroksyzin absorberes raskt fra mage-tarmkanalen, og de fleste effektene inntreffer innen 30 minutter. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 2-4 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aborter og misdannelser ble observert i teratogenitetsstudier. Ingen mutagen eller karsinogen effekt er observert.

I purkinjefibre isolert fra hund økte hydroksyzin varigheten av aksjonspotensialet ved 3µM, noe som tyder på at det var en interaksjon med kaliumkanaler som er involvert i repolariseringsfasen. Ved en høyere konsentrasjon, 30µM, var det en tydelig reduksjon i varigheten av aksjonspotensialet, noe som tyder på en mulig interaksjon med strømmen av kalsium og/eller natrium. Hydroksyzin hemmet kaliumstrømmen (I_{Kr}) i hERG ("human ether-a-go-go-related gene")-kanaler uttrykt i mammalske celler, med en IC₅₀ på 0,62µM, en konsentrasjon som er 10-60 ganger høyere enn terapeutiske konsentrasjoner. Hydroksyzinkonsentrasjoner som kreves for å gi effekter på elektrofysiologien i hjertet er dessuten 10-100 ganger høyere enn de som kreves for å blokkere H₁- og 5-HT₂-reseptorer. Hos hunder som var ved bevissthet og kunne bevege seg fritt, og som ble overvåket ved telemetri, ga hydroksyzin og dets enantiomer lignende kardiovaskulære profiler, selv om det var noen mindre forskjeller. I den første telemetristudien hos hunder ga hydroksyzin (21 mg/kg peroralt) en lett økning i hjerterefrekvensen og forkortet PR- og QT-intervallene. Det var ingen effekt på QRS- og QTc-intervallene, og ved normale terapeutiske doser er det derfor usannsynlig at disse små endringene er av klinisk betydning. Lignende effekter på hjerterefrekvens og PR-intervall ble sett i den andre telemetristudien hos hunder, der fravær av effekt av hydroksyzin på QTc-intervallet ble bekreftet ved perorale enkeltdoser på opptil 36 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tabletter 10 mg

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Kalsiumstearat

Talkum (E 553b)

Povidon

Filmdrasjering:

Butylert metakrylatkopolymer, basisk

Natriumlaurylsulfat

Silisiumdioksid (E 551)

Stearinsyre (E 570)

Talkum (E 553b)

Tabletter 25 mg

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Titandioksid (E 171)

Hypromellose 2910 5cP

Makrogol 400

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Tabletter 10 mg:

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Tabletter 25 mg:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Innerpakning: PVC/aluminium blisterkort

Ytterpakning: Kartong

Hver kartong inneholder 25 eller 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Nordic A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tabletter 10 mg: 3491

Tabletter 25 mg: 3492

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.10.1962

Dato for siste fornyelse: 25.10.2007

10. OPPDATERINGSDATO

30.08.2023