SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atarax 10 mg, filmomhulde tabletten
Atarax 25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof:
Atarax 10 mg, filmomhulde tabletten: hydroxyzinedihydrochloride 10 mg
Atarax 25 mg, filmomhulde tabletten: hydroxyzinedihydrochloride 25 mg

Hulpstoffen met bekend effect:

Atarax 10 mg, filmomhulde tabletten:
Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 18.72 mg lactosemonohydraat
Atarax 25 mg, filmomhulde tabletten:
Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 54.80 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Atarax 10 mg, filmomhulde tabletten: witte, ronde, filmomhulde tabletten
Atarax 25 mg, filmomhulde tabletten: witte, ovale, filmomhulde tabletten met een breukstreep
De 25 mg tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke dosissen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atarax is geïndiceerd voor:
- de symptomatische behandeling van angst bij volwassenen vanaf 18 jaar;
- de symptomatische behandeling van pruritus bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Atarax dient met de laagste effectieve dosis en zo kort mogelijk te worden gebruikt.

Volwassenen

Voor symptomatische behandeling van angst bij volwassenen vanaf 18 jaar: 50 mg/dag in 3 aparte toedieningen van 12.5mg, 12.5 mg en 25 mg. Het is aan de voorschrijver om te oordelen of er een grotere dosis 's avonds moet worden ingenomen.Voor meer ernstige gevallen mogen dosissen tot 100mg/dag gebruikt worden. De maximale dagelijkse dosis is 100 mg per dag.

Voor symptomatische behandeling van pruritus bij volwassenen vanaf 18 jaar een startdosis van 25 mg voor het slapen gaan, gevolgd door, indien nodig, dosissen van 25 mg 3 tot 4 keer per dag.

Bij volwassenen is de maximale dagelijkse dosis 100 mg per dag.

Speciale populatie
Oudere patiënten

Het is aangeraden om de behandeling met de helft van de aangeraden dosis te starten omwille van het verlengd effect. De laagst mogelijke dosis moet worden gekozen voor de behandeling van ouderen. Bij ouderen is de maximale dagelijkse dosis 50 mg per dag (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie
Wanneer een tijdelijk effect wordt nagestreefd, moet de dosering gehalveerd worden. Dit geldt ook voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Raadpleeg de volgende tabel en pas de dosis aan zoals aangegeven.

Dosissaanpassingen voor volwassenen met een verminderde nierfunctie

Groep	**GFR (ml/min)**	**Percentage van de aanbevolen dosis**
Licht verminderde nierfunctie	60 - < 90	100 %
Matig verminderde nierfunctie	30 - < 60	50 %
Ernstig verminderde nierfunctie	< 30 zonder nood aan dialyse	25 %
Eindstadium nierfalen (ESRD)	< 15 met nood aan dialyse	25 % 3 keer per week

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met leverinsufficiëntie wordt aangeraden om de dosis met 33 % te verminderen ten opzichte van de aanbevolen dagelijkse dosis.

Pediatrische patiënten
Atarax filmomhulde tabletten worden niet aangeraden voor kinderen jonger dan 6 jaar aangezien zij mogelijks geen tabletten kunnen slikken.
Voor symptomatische behandeling van pruritus:
Adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar: 1 mg/kg/dag tot 2 mg/kg/dag, verdeeld over meerdere innames.

De maximale dagelijkse dosis bij kinderen die niet meer dan 40 kg wegen, is 2 mg/kg/dag.

De dosis voor kinderen boven 6 jaar en die meer dan 40 kg wegen zou dezelfde moeten zijn als deze voor volwassenen, nl. een startdosis van 25 mg tot 1 uur voor het slapen gaan, gevolgd door, indien nodig, dosissen van 25 mg 3 tot 4 keer per dag.
De maximale dagelijkse dosis is 100 mg per dag.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor cetirizine, voor andere piperazinederivaten, voor aminofylline of voor ethyleendiamine.
- Patiënten met porfyrie.
- Patiënten met een bekende verworven of aangeboren QT-intervalverlenging.
- Patiënten met een bekende risicofactor voor verlenging van het QT-interval, met inbegrip van een bekende hart- en vaataandoening, significante elektrolytendisbalans (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), familiale anamnese van plotselinge hartdood, significante bradycardie,

gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of torsade de pointes induceren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Bij zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hydroxyzine moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een verhoogd risico op convulsies.

Wegens zijn anticholinergisch effect moet hydroxyzine met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met glaucoom, hypertrofie van de prostaat, obstructie van de urinewegen, verminderde darmmotiliteit, ernstige myasthenie of dementie.

Een aanpassing van de dosering moet overwogen worden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken of anticholinergische eigenschappen hebben (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van alcohol en hydroxyzine moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

QT-verlenging
Hydroxyzine werd geassocieerd met verlenging van het QT-interval in het elektrocardiogram. Tijdens postmarketingbewaking werden gevallen van QT-intervalverlenging en van torsade de pointes gemeld bij patiënten die behandeld werden met hydroxyzine. De meeste patiënten hadden andere risicofactoren, elektrolytafwijkingen en gelijktijdige behandeling die medebepalend zouden kunnen zijn geweest (zie rubriek 4.8).

Hydroxyzine dient met de laagste effectieve dosis en zo kort mogelijk te worden gebruikt.

De behandeling met hydroxyzine moet stopgezet worden wanneer tekenen of symptomen optreden die geassocieerd kunnen worden met hartaritmie. De patiënten dienen dan onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Patiënten moet geadviseerd worden cardiale symptomen onmiddellijk te melden.

Huidreacties
Mogelijk levensbedreigende huidreacties/immunologische reacties zoals het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) of angioneurotisch oedeem zijn gemeld tijdens het gebruik van Atarax.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties/immunologische reacties. Het risico op het ontstaan van SJS, TEN, AGEP of angioneurotisch oedeem is het grootst tijdens de eerste dagen tot weken van de behandeling.

Indien er symptomen of tekenen van SJS, TEN, AGEP of angioneurotisch oedeem (bijv. progressieve, vaak pijnlijke huiduitslag met blaren of slijmvlieslaesies en soms koorts) aanwezig zijn, dient de behandeling met Atarax te worden gestaakt en is hulp van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg nodig.

Tijdens de behandeling van SJS, TEN, AGEP of angioneurotisch oedeem worden de beste resultaten behaald met een vroegtijdige diagnose en behandeling, naast onmiddellijke stopzetting van het gebruik van alle verdachte geneesmiddelen. Vroegtijdige stopzetting gaat gepaard met een betere prognose.

Als zich bij de patiënt tijdens het gebruik van Atarax SJS, TEN, AGEP of angioneurotisch oedeem heeft ontwikkeld, mag Atarax bij die patiënt op geen enkel moment opnieuw worden opgestart.

Oudere patiënten
Hydroxyzine wordt niet aanbevolen bij oudere patiënten wegens een afname van de hydroxyzine-eliminatie in deze populatie in vergelijking met volwassenen en vanwege het grotere risico op bijwerkingen (bijv. anticholinergische effecten) (zie rubrieken 4.2 en 4.8 Het is aangeraden om de behandeling met de helft van de aangeraden dosis te starten omwille van het verlengd effect.

Lever- en/of nierinsufficiëntie
De dosering moet verlaagd worden bij patiënten met leverinsufficiëntie en bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Atarax bevat lactose.
De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatrische patiënten
Jonge kinderen zijn gevoeliger voor bijwerkingen die verband houden met het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). Convulsies werden vaker gemeld bij kinderen dan bij volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties
Gelijktijdige toediening van hydroxyzine met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en/ of torsade de pointes induceren, bijvoorbeeld klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol), enkele antihistaminica, enkele antipsychotica (bijv. haloperidol), enkele antidepressiva (bijv. citalopram, escitalopram), enkele antimalariamiddelen (bijv. mefloquine en hydroxychloroquine), enkele antibiotica (bijv. erythromycine, levofloxacine, moxifloxacine), enkele antischimmelmiddelen (bijv. pentamidine), enkele gastro-intestinale geneesmiddelen (bijv. prucalopride), enkele geneesmiddelen tegen kanker (bijv. toremifene, vandetanib) en methadon, verhogen het risico op hartritmestoornissen. Om deze reden is het gelijktijdig toedienen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden
Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen die bradycardie en hypokaliëmie induceren.

Voorzichtigheid is geboden wanneer hydroxyzine in dosissen hoger dan de aanbevolen dosis wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die hartaritmie veroorzaken zoals kinidine, lithium, thioridazine, tricyclische antidepressiva, atropine, …

De werking van hydroxyzine kan versterkt worden bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken of anticholinergische eigenschappen hebben. De dosissen moeten op individuele basis worden aangepast.

Alcohol versterkt eveneens de effecten van hydroxyzine.

Gelijktijdige inname van hydroxyzine en een MAO-remmer moet vermeden worden.

Bij gebruik van anticoagulantia moet de bloedstolling in het begin van de behandeling gecontroleerd worden. Hydroxyzine antagoneert de effecten van betahistine en van anticholinesterasen.

De behandeling moet minstens 5 dagen worden stopgezet wanneer allergietesten of een metacholine-provocatietest moeten worden uitgevoerd om beïnvloeding van de resultaten van deze testen te voorkomen.

De toediening van hydroxyzine kan interfereren met de meting van 17-hydroxycorticosteroïden in de urine.

Hydroxyzine antagoneert het vasopressief effect van adrenaline.
Bij ratten antagoneert hydroxyzine de anticonvulsieve werking van fenytoïne.

Inname van 600 mg cimetidine tweemaal per dag verhoogde de hydroxyzineconcentraties met 36 % en verminderde de maximale concentraties van de metaboliet cetirizine met 20 %.

Hydroxyzine is een CYP2D6-remmer (Ki: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) en kan in hoge dosissen geneesmiddeleninteracties veroorzaken met substraten van CYP2D6 (metoprolol, propafenon, timolol, amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, paroxetine, haloperidol, risperidon, thioridazine, aripiprazol, codeïne, dextromethorfan, duloxetine, flecaïnide, mexiletine, ondansetron, tamoxifen, tramadol, venlafaxine).

In een concentratie van 100 µM heeft hydroxyzine geen remmend effect op de 1A1 en 1A6 isovormen van UDP-glucuronyltransferase in de microsomen van de menselijke lever. In concentraties die heel wat hoger zijn dan de maximale plasmaconcentraties (BI_{50}: 103 tot 140 µM; 46 tot 52 µg/ml), heeft hydroxyzine een remmend effect op de 2C9/C10, 2C19 en 3A4 isovormen van cytochroom P450. Het is dus weinig waarschijnlijk dat hydroxyzine interfereert met het metabolisme van geneesmiddelen die substraten zijn voor deze enzymen.

In een concentratie van 100 µM heeft de metaboliet cetirizine geen remmend effect op de cytochromen P 450 (1A2, 2A6, 2C9/C10, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4) in de lever van de mens en ook niet op de isovormen van UDP-glucuronyltransferase.

Aangezien hydroxyzine gemetaboliseerd wordt door alcoholdehydrogenase en CYP3A4/5, kan een toename van de hydroxyzineconcentratie in het bloed verwacht worden wanneer hydroxyzine gelijktijdig gebruikt wordt met middelen waarvan bekend is dat ze krachtige remmers zijn van deze enzymen (telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, en sommige proteaseremmers voor HIV, waaronder atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir en tipranavir/ritonavir). Wanneer één metabole weg geremd is, kan de andere dit echter gedeeltelijk compenseren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Hydroxyzine passeert de placentabarrière, wat leidt tot hogere foetale concentraties dan de concentraties bij de moeder. Tot nu toe zijn er geen relevante epidemiologische gegevens over blootstelling aan hydroxyzine tijdens de zwangerschap beschikbaar.

Daarom is hydroxyzine gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Weeën en bevalling
Bij pasgeborenen van moeders die op het einde van de zwangerschap of tijdens de weeën hydroxyzine hadden genomen, werden onmiddellijk of kort na de geboorte de volgende effecten waargenomen: hypotonie, bewegingsstoornissen inclusief extrapiramidale stoornissen, clonische bewegingen, onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, hypoxische neonatale toestand of urineretentie.

Borstvoeding
Cetirizine, de belangrijkste metaboliet van hydroxyzine, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Hoewel er geen formele studies zijn gedaan over de uitscheiding van hydroxyzine in de moedermelk, zijn er ernstige bijwerkingen vastgesteld bij pasgeborenen/ baby's die borstvoeding kregen van een behandelde moeder.

Daarom is hydroxyzine gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Borstvoeding moet worden gestaakt als de behandeling met Atarax noodzakelijk is.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Inname van hydroxyzine kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten hiervoor gewaarschuwd worden.
Gelijktijdige inname van hydroxyzine en alcohol of andere geneesmiddelen die het zenuwstelsel onderdrukken, moet worden vermeden gezien het de effecten kan versterken.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen houden hoofdzakelijk verband met de onderdrukking van het centraal zenuwstelsel of de paradoxale stimulatie van het centraal zenuwstelsel, met de anticholinergische activiteit of met overgevoeligheidsreacties.

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer die werden gemeld tijdens de post-marketingperiode en ook de bijwerkingen die werden gerapporteerd bij meer dan 1 % van de patiënten tijdens placebogecontroleerde studies met 735 patiënten die werden blootgesteld aan hydroxyzine tot 50 mg per dag en 630 patiënten die werden behandeld met placebo. Voor de bijwerkingen die gemeld werden tijdens klinische studies wordt de frequentie weergegeven als een percentage; voor de bijwerkingen uit de post-marketingperiode wordt enkel de categorie van de frequentie vermeld omdat de frequentie van hun incidentie in de behandelingspopulatie niet betrouwbaar bepaald kan worden.

De bijwerkingen die gemeld werden sinds het geneesmiddel in de handel werd gebracht, worden hieronder opgesomd per MedDRA-orgaanklasse en per geschatte frequentie. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak: (≥ 1/10); vaak: (≥ 1/100, < 1/10); soms: (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden: (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Sommige bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens klinische studies met de hieronder vermelde frequenties. Sommige bijwerkingen zijn echter spontaan gemeld na het in de handel brengen. De frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens. Daarom worden ze geclassificeerd als ‘Niet bekend’.

Bijwerkingen (AE)	Frequentie (% van AE)
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Zelden
Anafylactische shock	Zeer zelden
Psychische stoornissen	
Agitatie	Soms
Verwarring	Soms
Desoriëntatie	Zelden
Hallucinaties	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
*Slaperigheid	Zeer vaak (13,74)
*Hoofdpijn	Vaak (1,63)
Sedatie	Vaak
Duizeligheid	Soms
Slapeloosheid	Soms
Beven	Soms
Convulsie	Zelden
Dyskinesie	Zelden
Bewustzijnsverlies (syncope)	Niet bekend
Oogaandoeningen	

Accommodatiestoornis	Zelden
Wazig zicht	Zelden
Hartaandoeningen	
Tachycardie	Zelden
QT-intervalverlenging (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Ventriculaire ritmestoornissen (bijv. torsade de pointes)	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Bronchospasme	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	
Hypotensie	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	
Droge mond	Vaak (1,22)
Misselijkheid	Soms
Constipatie	Zelden
Braken	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
Hepatitis	Niet bekend
Abnormale leverfunctietesten	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Pruritus	Zelden
Erythemateuze huiduitslag	Zelden
Maculo-papulaire huiduitslag	Zelden
Urticaria	Zelden
Dermatitis	Zelden
Stevens-Johnsonsyndroom	Zeer zelden
Erythema multiforme	Zeer zelden
Blaarvormingen (bijv. toxische epidermale necrolyse, pemfigoïd)	Niet bekend
Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose	Zeer zelden
Angioneurotisch oedeem	Zeer zelden
Geneesmiddeleruptie	Zeer zelden
Zweten	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urineretentie	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vermoeidheid	Vaak (1,36)
Malaise	Soms
Koorts	Soms
Onderzoeken	
Gewichtstoename	Niet bekend

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:
De volgende bijwerkingen werden waargenomen met cetirizine, de belangrijkste metaboliet van hydroxyzine: trombocytopenie, agressie, depressie, tic, dystonie, paresthesie, oculogyrische crisis, diarree, dysurie, bedplassen, asthenie, oedeem en gewichtstoename kunnen mogelijk optreden met hydroxyzine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
De symptomen waargenomen na ernstige overdosering houden hoofdzakelijk verband met een overmatige anticholinergische belasting, een onderdrukking van het centraal zenuwstelsel of een paradoxale stimulatie van het centraal zenuwstelsel. De symptomen zijn misselijkheid, braken, tachycardie, koorts, slaperigheid, gestoorde pupil reflex, beven, verwarring of hallucinaties. Ze kunnen gevolgd worden door bewustzijnsvermindering, ademhalingsdepressie, convulsies, hypotensie of hartaritmie, waaronder bradycardie. Dit kan leiden tot een diepere coma en een cardiorespiratoire collaps.

Behandeling
Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de toestand van de luchtwegen, de ademhalings- en circulatiefuncties. Er moet continu een elektrocardiogramregistratie plaatsvinden en er moet voldoende zuurstoftoevoer zijn. De hartfunctie en bloeddruk moeten gecontroleerd worden totdat de symptomen gedurende 24 uur volledig verdwenen zijn.

Bij patiënten met een verandering in de geestestoestand moet rekening worden gehouden met het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen of alcohol. Indien nodig moet de toediening van zuurstof, naloxon, glucose en thiamine overwogen worden.

Norepinefrine en metaraminol moeten gebruikt worden in geval van hypotensie. Epinefrine mag niet gebruikt worden.

Ipeca siroop mag niet gebruikt worden bij symptomatische patiënten of bij patiënten die snel apathisch of comateus zouden kunnen worden of convulsies zouden kunnen krijgen, omdat dit tot aspiratiepneumonie kan leiden. Een maagspoeling met voorafgaande endotracheale intubatie kan worden uitgevoerd in geval van klinisch significante inname. Actieve kool kan gebruikt worden, maar er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid ervan aan te tonen. Het is weinig waarschijnlijk dat hemodialyse of hemoperfusie efficiënt is.
Er bestaat geen specifiek antidotum.

De literatuur vermeldt dat een therapeutische proefdosis fysostigmine nuttig zou kunnen zijn bij ernstige anticholinergische effecten die levensbedreigend en moeilijk te behandelen zijn en niet op andere stoffen reageren. Fysostigmine mag niet gebruikt worden om de patiënt enkel wakker te houden. Als tricyclische antidepressiva gelijktijdig werden ingenomen, kan toediening van fysostigmine convulsies en een onbehandelbare hartstilstand veroorzaken. Fysostigmine moet vermeden worden bij patiënten met afwijkingen in de hartgeleiding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Hydroxyzine is een psycholepticum en een anxiolyticum, ATC-code: N05B B01.

De werkzame stof, hydroxyzinedihydrochloride, is een difenylmethaanderivaat, dat chemisch niet verwant is met fenothiazinen, reserpine, meprobamaat en benzodiazepinen.

Werkingsmechanisme
Hydroxyzine onderdrukt de corticale activiteit niet, maar zijn werking zou te wijten kunnen zijn aan een onderdrukking van de activiteit in bepaalde belangrijke subcorticale zones van het centraal zenuwstelsel.

Farmacodynamische eigenschappen
Antihistaminische en bronchusverwijdende effecten werden experimenteel aangetoond en klinisch bewezen. Een anti-emetisch effect werd waargenomen tijdens zowel de apomorfinetest als de veriloidtest.
Farmacologische en klinische studies hebben aangetoond dat hydroxyzine, in therapeutische dosissen, de maagzuursecretie of de zuurtegraad van de maag niet verhoogt en meestal een lichte antisecretoire werking heeft. Na intradermale injecties van histamine of antigenen werd een vermindering van oedemateuze zwelling en roodheid aangetoond bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij kinderen. Hydroxyzine is eveneens doeltreffend gebleken om pruritus te verlichten bij verschillende vormen van urticaria, eczeem en dermatitis.
Bij leverinsufficiëntie kan het antihistaminisch effect van een enkele dosis aanhouden tot 96 uur na inname.

EEG's bij gezonde vrijwilligers tonen een anxiolytisch-sedatief profiel. Het anxiolytisch effect werd bevestigd bij patiënten door middel van verschillende klassieke psychometrische testen.

Polysomnografische opnamen bij patiënten met insomnia en angst hebben gewezen op een toename van de totale slaaptijd, een afname van de totale tijd dat men 's nachts wakker is, en een afname van de slaaplatentie na eenmalige en herhaalde toediening van dagelijkse dosissen van 50 mg. Bij patiënten met angst werd een afname van de spierspanning aangetoond na een dagelijkse dosis van 3 x 50 mg. Er werd geen geheugenzwakte waargenomen. Bij patiënten met angst werden geen tekenen of symptomen van ontwenning waargenomen na 4 weken behandeling.

Aanvang
De antihistaminische effecten treden ongeveer 1 uur na inname van de orale vormen op. Het sedatief effect treedt 30 tot 45 minuten na orale inname van de tabletten op.

Hydroxyzine heeft ook spasmolytische en sympatholytische effecten en heeft een lage affiniteit voor muscarinereceptoren. Hydroxyzine heeft een lichte analgetische werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Hydroxyzine wordt snel geabsorbeerd in het maagdarmkanaal. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt ongeveer 2 uur na orale toediening bereikt. Na eenmalige toediening van een orale dosis van 25 en 50 mg aan volwassenen was de C_{max} respectievelijk 30 en 70 ng/ml. Na herhaalde eenmaal daagse toediening stijgen de concentraties met 30 %. De orale biologische beschikbaarheid van hydroxyzine ten opzichte van intramusculaire toediening is 80 %. Na een eenmalige intramusculaire dosis van 50 mg, bedraagt de C_{max} 65 ng/ml.

Distributie
Hydroxyzine wordt wijd verspreid over het lichaam en de concentraties in de weefsels zijn meestal hoger dan deze in het plasma. Het schijnbaar distributievolume bedraagt 7 tot 16 l/kg bij volwassenen. Hydroxyzine dringt in de huid na orale toediening. De concentraties in de huid zijn hoger dan de serumconcentraties na eenmalige en herhaalde toediening. Hydroxyzine passeert de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière waardoor de foetale concentraties hoger zijn dan de concentraties bij de moeder.

Biotransformatie
Hydroxyzine wordt in sterke mate gemetaboliseerd. De voornaamste metaboliet, cetirizine, een carboxylzuurmetaboliet (ongeveer 45 % van de orale dosis), wordt gevormd door alcohol-dehydrogenase. Deze metaboliet is een krachtige antagonist van de perifere H_1-receptoren. De andere geïdentificeerde metabolieten zijn een N-dealkylmetaboliet en een O-dealkylmetaboliet met een plasmahalfwaardetijd van 59 uur. Deze metabole wegen verlopen hoofdzakelijk via CYP3A4/5.

Eliminatie
De halfwaardetijd van hydroxyzine bij volwassenen bedraagt ongeveer 14 uur (bereik: 7 tot 20 uur). De schijnbare totale lichaamsklaring die tijdens studies werd berekend, is 13 ml/min/kg. Slechts 0,8 % van de dosis wordt ongewijzigd via de urine uitgescheiden . De voornaamste metaboliet, cetirizine, wordt ongewijzigd via de urine uitgescheiden (respectievelijk 25 % en 16 % van een orale en intramusculaire dosis hydroxyzine).

Oudere patiënten
De farmacokinetiek van hydroxyzine werd bestudeerd bij 9 oudere gezonde proefpersonen (69,5 ± 3,7 jaar) na een eenmalige orale dosis van 0,7 mg/kg. De eliminatiehalfwaardetijd van hydroxyzine is verlengd tot 29 uur en het schijnbaar distributievolume is vergroot tot 22,5 l/kg. Bij oudere patiënten wordt aanbevolen om de dagelijkse dosis hydroxyzine te verlagen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van hydroxyzine werd beoordeeld bij 12 pediatrische patiënten (6,1 ± 4,6 jaar, 22,0 ± 12,0 kg) na een eenmalige orale dosis van 0,7 mg/kg. De schijnbare plasmaklaring is ongeveer 2,5 maal groter dan bij volwassenen. De halfwaardetijd is korter dan bij volwassenen en bedraagt ongeveer 4 uur bij de patiënt van 1 jaar en 11 uur bij de patiënt van 14 jaar. Bij pediatrische patiënten wordt aanbevolen om de dosering aan te passen (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een leverfunctiestoornis ten gevolge van primaire galcirrose is de totale lichaamsklaring ongeveer 66 % van deze bij normale personen. De halfwaardetijd is verlengd tot 37 uur en de serumconcentraties van de carboxylmetaboliet, cetirizine, zijn hoger dan bij jonge patiënten met een normale leverfunctie. Bij deze patiënten moet de dagelijkse dosis of de toedieningsfrequentie verlaagd worden (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie
De farmacokinetiek van hydroxyzine werd geëvalueerd bij 8 patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring: 24 ± 7 ml/min). De omvang van de blootstelling aan hydroxyzine (AUC) is niet aanzienlijk verminderd, terwijl deze van de carboxylmetaboliet, cetirizine, is toegenomen. Deze metaboliet wordt niet efficiënt verwijderd door hemodialyse. Om grote opstapeling van cetirizine na herhaalde toediening van hydroxyzine te vermijden, moet de dagelijkse dosis hydroxyzine verlaagd worden bij personen met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit, tonen geen ander speciaal risico voor de mens aan, dan de effecten die in de andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken vermeld staan. De teratogeniciteit wegens de metaboliet norchlocyclizine werd vastgesteld bij knaagdieren bij veel hogere dosissen hydroxyzine dan deze voor therapeutisch gebruik bij de mens.

Bij geïsoleerde Purkinjevezels van honden, verhoogde hydroxyzine bij 3 µM de duur van het actiepotentiaal, wat suggereert dat er sprake was van interactie met kaliumkanalen die betrokken zijn bij de repolarisatiefase. Bij een hogere concentratie, 30 µM, was er sprake van een duidelijke afname van de duur van het actiepotentiaal, wat een mogelijke interactie suggereert met calcium- en/of natriumstromen. Hydroxyzine veroorzaakte remming van de kalium(I_{Kr})-stroom in de kanalen van het

zogenaamde 'human ether-a-go-go-related gene' (hERG) in zoogdiercellen, met een IC50 van 0,62 µM, een concentratie die tussen de 10 en 60 maal hoger is dan therapeutische concentraties. Bovendien zijn de hydroxyzineconcentraties die zijn vereist voor het veroorzaken van effecten op de cardiale elektrofysiologie, 10 tot 100 maal hoger dan die die vereist zijn voor het blokkeren van H1- en 5-HT2-receptoren. Bij niet bewegingsbeperkte bij bewustzijn zijnde honden die via telemetrie werden gemonitord, produceerden hydroxyzine en zijn enantiomeren soortgelijke cardiovasculaire profielen hoewel er sprake was van een paar kleine verschillen. In een eerste studie met telemetrie bij honden verhoogde hydroxyzine (21 mg/kg po) de hartslag enigszins en verkortte het het PR- en het QT-interval. Er was geen effect op het QRS- en het QTc-interval en dus is het onwaarschijnlijk dat bij normale therapeutische doses deze geringe veranderingen van enige klinische zorg zijn. Soortgelijke effecten op de hartslag en het PR-interval werden waargenomen bij een tweede telemetriestudie bij honden, waarbij de afwezigheid van effecten van hydroxyzine op het QTc-interval werd bevestigd tot een enkele orale dosis van 36 mg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Atarax 10 mg, filmomhulde tabletten:

Kern:	Maïszetmeel
	Calciumstearaat
	Lactosemonohydraat
	Polyvidon
	Talk (E553b)
Omhulsel:	Samengesteld uit:
	Basisch butylmethacrylaatcopolymeer
	Natriumlaurylsulfaat
	Siliciumdioxide (E551)
	Stearinezuur (E570)
	Talk (E553b)

Atarax 25 mg, filmomhulde tabletten:

Kern:	Watervrij colloïdaal silicium
	Microkristallijne cellulose
	Lactosemonohydraat
	Magnesiumstearaat
Omhulsel:	Opadry Y-1-7000 obduct.:
	Titaandioxide
	Hydroxypropylmethylcellulose
	Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C – 25°C). De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren.

Dit geneesmiddel moet in de buitenverpakking bewaard worden omdat hydroxyzinedihydrochloride gevoelig is voor licht.

Gebruik Atarax niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op verpakking na “EXP”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Atarax 10 mg, filmomhulde tabletten: doos met 25 tabletten in blisterverpakkingen van PVC/Aluminium.
Atarax 25 mg, filmomhulde tabletten: doos met 25 en 50 tabletten in blisterverpakkingen van PVC/Aluminium.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma NV
Researchdreef 60
B-1070 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Atarax 10 mg, filmomhulde tabletten: BE045087
Atarax 25 mg, filmomhulde tabletten: BE045096

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 1961
Datum van laatste hernieuwing: 18 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2024