

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATARAX 20 mg/10 ml sciroppo  
ATARAX 25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ATARAX 20 mg/10 ml sciroppo  
10 ml di sciroppo contengono:  
Principio attivo: idrossizina dicloridrato 20 mg  
Eccipienti con effetti noti: saccarosio, etanolo (alcool)

ATARAX 25 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene:  
Principio attivo: idrossizina dicloridrato 25 mg  
Eccipienti con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo: soluzione chiara, incolore.

Compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore bianco, di forma oblunga, divisibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Idrossizina è indicata nel:

- trattamento a breve termine degli stati ansiosi negli adulti.
- dermatiti allergiche accompagnate da prurito.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La quantità di sciroppo viene misurata tramite siringa per uso orale da 1 a 10 ml, graduata ogni 0.25 ml.

#### Posologia

ATARAX deve essere usato alla dose minima efficace e per il minor tempo possibile.

Negli adulti la dose massima giornaliera è di 100 mg al giorno.

La dose unitaria è di 12,5 mg – 25 mg (12,5 mg = ½ compressa; 25 mg = 1 compressa o un cucchiaino da minestra non colmo di sciroppo).

#### *Popolazioni Speciali*

La dose deve essere adattata nell'intervallo di dosaggio raccomandato, in relazione alla risposta del paziente al trattamento.

#### Popolazione pediatrica (bambini di età superiore a 12 mesi)

##### Per dermatiti allergiche accompagnate da prurito:

Nei bambini fino a 40 kg di peso, la dose massima giornaliera è di 2 mg/kg al giorno o 1 ml/kg al giorno con siringa graduata.

Nei bambini che superano i 40 kg di peso, la dose massima giornaliera è di 100 mg al giorno o 50 ml al giorno con siringa graduata.

La dose unitaria è di 10 mg – 20 mg (10 mg = 1 cucchiaino da caffè di sciroppo/5 ml con siringa graduata; 20 mg = 1 cucchiaino da frutta di sciroppo/10 ml con siringa graduata).

Le compresse non sono adatte per la somministrazione ai bambini.

La posologia varia da 1 a 4 somministrazioni giornaliere a seconda dei casi.

Anziani: Nel trattamento dei pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita, valutando l'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati. Si consiglia di iniziare la terapia nel paziente anziano con metà del dosaggio previsto per l'adulto a causa della lunga durata d'azione del farmaco.

Negli anziani la dose massima giornaliera è di 50 mg al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica: Nei pazienti con compromissione epatica, il dosaggio deve essere ridotto di un terzo.

Danno renale: Il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con danno renale da moderato a grave, perché l'escrezione del metabolita cetirizina è ridotta in questi pazienti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, alla cetirizina, ad altri derivati piperazिनici, all'aminofillina o all'etilendiamina.

Nei pazienti affetti da porfiria.

Nei pazienti in terapia con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con accertato prolungamento dell'intervallo QT, acquisito o congenito.

Pazienti con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT come patologie cardiovascolari, significativi squilibri elettrolitici (ipopotassiemia, ipomagnesiemia), storia familiare di morte cardiaca improvvisa, bradicardia significativa, uso concomitante di altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e/o indurre torsione di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'idrossizina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con una maggiore predisposizione alle convulsioni. I bambini piccoli sono più predisposti a sviluppare eventi avversi inerenti il sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza di convulsioni è maggiore nei bambini che negli adulti.

Per i suoi potenziali effetti anticolinergici l'idrossizina deve essere utilizzata con cautela in caso di glaucoma, nell'ipertrofia prostatica, nell'ostruzione del collo vescicale, nelle stenosi piloriche e duodenali o di altri tratti dell'apparato gastroenterico e urogenitale, nella ipomotilità gastrointestinale, nella miastenia grave, nelle affezioni cardiovascolari, nell'ipertensione arteriosa, nell'ipertiroidismo e nei casi di demenza, evitandone l'impiego nei casi di maggiore gravità.

La dose deve essere adattata nel caso in cui l'idrossizina venga utilizzata in concomitanza con altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale o con proprietà anticolinergiche (vedere paragrafo 4.5).

È da evitare l'uso concomitante di alcool e di idrossizina (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di idrossizina e di anticoagulanti esige un'attenta sorveglianza, con l'aiuto di esami di laboratorio appropriati.

La comparsa di disturbi epigastrici può essere evitata somministrando il prodotto dopo i pasti.

Particolare cautela va posta nel determinare la dose nei bambini, negli anziani e nei pazienti con danno renale e compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

La dose deve essere ridotta nei pazienti con compromissione epatica e nei pazienti con danno renale da moderato a grave (vedere paragrafo 4.2).

### Prolungamento dell'intervallo QT

Idrossizina è stata associata a prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma.

Durante l'esperienza post-marketing, ci sono stati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta nei pazienti che assumevano idrossizina. La maggior parte di questi pazienti aveva altri fattori di rischio, anomalie elettrolitiche e trattamento concomitante, che potrebbero aver contribuito (vedere paragrafo 4.8).

Idrossizina deve essere usata alla minima dose efficace e per il minor tempo possibile.

Il trattamento con idrossizina deve essere interrotto se si verificano segni o sintomi che possono essere associati ad aritmia cardiaca e i pazienti devono rivolgersi al medico immediatamente.

I pazienti devono essere informati di riportare prontamente qualsiasi sintomo cardiaco.

### Anziani

Idrossizina non è raccomandata nei pazienti anziani a causa di una ridotta eliminazione di idrossizina in questa popolazione rispetto a quanto si verifica negli adulti e al maggiore rischio di reazioni avverse (per esempio effetti anticolinergici) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

ATARAX sciroppo contiene 0,75 g di saccarosio per ml. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

Il contenuto di saccarosio deve essere, inoltre, tenuto in considerazione qualora sia somministrato a pazienti affetti da diabete mellito a dosi superiori a 6,5 ml di sciroppo. Il saccarosio può essere dannoso per i denti.

Lo sciroppo contiene piccole quantità (0,1% in volume) di etanolo (alcool) inferiori a 100 mg per dose. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che soffrono di alcolismo, nelle donne in gravidanza o che allattano, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio quali i pazienti affetti da malattia epatica o epilessia.

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

L'idrossizina non deve essere somministrata con gli inibitori delle monoamminossidasi (vedere paragrafo 4.3).

L'azione potenziante dell'idrossizina deve essere considerata quando viene utilizzata in associazione con altre sostanze ad azione anticolinergica o con sostanze ad effetto depressivo sul sistema nervoso centrale e la dose deve essere adattata su base individuale. Anche l'alcool potenzia gli effetti dell'idrossizina, per cui la sua assunzione è sconsigliata durante il trattamento con ATARAX.

L'idrossizina antagonizza gli effetti della betaistina e degli anticolinesterasici.

Il trattamento deve essere sospeso almeno cinque giorni prima di test allergometrici o del test di provocazione bronchiale con metacolina, per evitare effetti sui risultati del test.

L'associazione di ATARAX con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico al fine di evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

L'uso degli antistaminici può mascherare i primi segni di ototossicità di certi antibiotici.

L'idrossizina contrasta l'azione pressoria dell'adrenalina.

Nei ratti, l'idrossizina antagonizza l'azione anticonvulsivante della fenitoina.

È stato dimostrato che la cimetidina, al dosaggio di 600 mg due volte al giorno, aumenta le concentrazioni sieriche della idrossizina del 36% e che riduce le massime concentrazioni del metabolita cetirizina del 20%.

L'idrossizina inibisce il citocromo P450 2D6 (K<sub>i</sub>: 3,9 μM; 1,7 μg/ml) e a dosaggi elevati può causare interazioni farmacologiche con altri substrati del CYP2D6.

L'idrossizina non inibisce le isoforme 1A1 e 1A6 dell'enzima UDP-glucuronil transferasi dei microsomi epatici umani alla dose di 100 μM. Inibisce le isoforme 2C9, 2C19 e 3A4 del citocromo P450 a concentrazioni molto superiori alle massime concentrazioni plasmatiche (CI<sub>50</sub>: 103-140 μM; 46-52 μg/ml). Pertanto, è improbabile che l'idrossizina comprometta il metabolismo dei farmaci che costituiscono substrati per tali enzimi. Il metabolita cetirizina a 100 μM non inibisce il citocromo P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, e 3A4) né le isoforme dell'UDP-glucuronil transferasi nel fegato umano.

#### Associazioni controindicate

La somministrazione concomitante di idrossizina con medicinali noti nel prolungare l'intervallo QT e/o indurre torsione di punta per esempio antiaritmici di classe IA (es. chinidina, disopiramide) e III (es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni antipsicotici (es. aloperidolo), alcuni antidepressivi (es. citalopram, escitalopram), alcuni antimalarici (es. meflochina e idrossiclorochina), alcuni antibiotici (es. eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina), alcuni agenti antifungini (es. pentamidina), alcuni medicinali gastrointestinali (es. prucalopride), alcuni medicinali usati per il cancro (es. toremifene, vandetanib), metadone, aumenta il rischio di aritmia cardiaca. Pertanto le associazioni sopra riportate sono controindicate (vedere paragrafo 4.3).

#### Associazioni che richiedono precauzioni di impiego

Deve essere prestata cautela con la somministrazione di medicinali che inducono bradicardia e ipopotassiemia.

Idrossizina è metabolizzata dall'alcool deidrogenasi e dal CYP3A4/5; un aumento delle concentrazioni ematiche di idrossizina può essere atteso quando idrossizina viene somministrata

con medicinali noti per essere dei potenti inibitori di questi enzimi. Tuttavia, quando viene inibita una sola via metabolica, l'altra può parzialmente compensare.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci per la prevenzione della gravidanza durante il trattamento con idrossizina.

##### Gravidanza

Studi nell'animale hanno evidenziato effetti tossici sulla funzione riproduttiva.

L'idrossizina attraversa la placenta, raggiungendo concentrazioni nel feto che sono superiori a quelle nella madre.

Attualmente non sono disponibili dati epidemiologici sull'esposizione di donne gravide all'idrossizina. Pertanto, l'idrossizina è controindicata in gravidanza.

##### Travaglio e parto

Nei neonati di madri trattate con idrossizina durante la gravidanza inoltrata e/o durante il parto, sono stati osservati i seguenti eventi subito dopo il parto o nelle prime ore dopo la nascita: ipotonia, disturbi del movimento, ivi inclusi disturbi extrapiramidali, movimenti clonici, depressione del sistema nervoso centrale, condizioni ipossiche neonatali e ritenzione urinaria.

##### Allattamento

La cetirizina, il principale metabolita dell'idrossizina, è escreta nel latte umano.

Sebbene non siano stati effettuati studi formali sull'escrezione dell'idrossizina nel latte umano, effetti avversi gravi sono stati riportati nei neonati/bambini allattati al seno di madri trattate con idrossizina.

L'idrossizina è pertanto controindicata durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto, qualora la madre debba essere trattata con idrossizina.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

L'idrossizina può causare stanchezza, capogiri, sedazione, disturbi visivi e pertanto può compromettere la capacità di reazione e di concentrazione, in particolare a dosi più alte e/o se viene somministrata contemporaneamente all'alcool o a farmaci sedativi.

I pazienti devono essere avvertiti di questa possibilità e devono essere informati che è necessaria cautela nel guidare autoveicoli e nell'azionare macchinari. L'uso concomitante di idrossizina con alcool o con farmaci sedativi deve essere evitato perché la loro assunzione aggrava questi effetti.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Alle comuni dosi terapeutiche gli antistaminici presentano effetti indesiderati assai variabili da composto a composto e da soggetto a soggetto.

#### **Studi clinici**

- *Riassunto del profilo di sicurezza*

Gli effetti indesiderati sono principalmente correlati alla depressione oppure alla stimolazione paradossa del sistema nervoso centrale, all'attività anticolinergica o a reazioni di ipersensibilità.

- *Tabella delle reazioni avverse*

Gli effetti indesiderati sono elencati in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in base alla frequenza stimata.

Frequenza stimata: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Idrossizina per somministrazione orale: la tabella seguente elenca gli effetti indesiderati verificatisi con idrossizina, alla frequenza di almeno 1%, in studi clinici controllati verso placebo comprendenti 735 soggetti esposti ad idrossizina somministrata per via orale fino a 50 mg al giorno e 630 soggetti esposti a placebo.

Organo/sistema	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Molto comune
	Cefalea	Comune
	Disturbo dell'attenzione	Non comune
	Vertigini	Non comune
Patologie gastrointestinali	Secchezza della bocca	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Comune
	Astenia	Non comune

- *Descrizione di reazioni avverse selezionate*

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con la cetirizina, metabolita principale dell'idrossizina e potrebbero potenzialmente verificarsi con l'idrossizina: trombocitopenia, aggressione, depressione, tic, distonia, parestesia, crisi oculogira, diarrea, disuria, enuresi, astenia, edema, peso aumentato.

- *Popolazioni speciali*

Non disponibile.

### **Esperienza post-marketing**

In aggiunta alle reazioni avverse soprariportate rilevate durante gli studi clinici, le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'esperienza post-marketing del prodotto. Non è sempre possibile stimare in maniera accurata la frequenza della loro incidenza nella popolazione trattata.

#### Patologie cardiache:

Raro: tachicardia

Non nota: aritmie ventricolari (per esempio torsione di punta), prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4)

#### Patologie dell'occhio:

Raro: disturbo dell'accomodazione, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: secchezza del naso, ronzii auricolari

Patologie gastrointestinali:

Comune: secchezza della bocca

Non comune: nausea

Raro: stipsi, vomito

Patologie epatobiliari:

Raro: test della funzionalità epatica anormali

Non nota: epatite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: affaticamento

Non comune: astenia, malessere, febbre

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: ipersensibilità

Molto raro: shock anafilattico

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: sonnolenza

Comune: cefalea, sedazione

Non comune: capogiro, insonnia, tremore

Raro: convulsioni, discinesie, nervosismo, difficoltà a coordinare i movimenti

Non nota: perdita di coscienza (sincope)

Disturbi psichiatrici:

Non comune: agitazione, confusione

Raro: disorientamento, allucinazioni

Patologie renali e urinarie:

Raro: ritenzione urinaria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Molto raro: broncospasmo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: prurito, esantema eritematoso, esantema maculo-papulare, orticaria, dermatite

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pustolosi esantematica acuta generalizzata, edema angioneurotico, eruzione fissa da farmaci, aumento della sudorazione

Non nota: condizioni bollose (per esempio necrolisi epidermica tossica, pemfigoide)

Patologie vascolari:

Raro: ipotensione

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Eccezionalmente agranulocitosi ed altre gravi reazioni ematologiche (trombocitopenia, anemia emolitica)

*Esami diagnostici:*

Non nota: peso aumentato.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non risulta esista antidoto specifico; in caso di incidenti per sovradosaggio il trattamento sarà dunque sintomatico, come per tutti gli altri antistaminici.

La sintomatologia osservata dopo un sovradosaggio importante è principalmente associata ad una eccessiva stimolazione anticolinergica e a depressione o stimolazione paradossa del sistema nervoso centrale. I sintomi comprendono nausea, vomito, tachicardia, febbre, sonnolenza, compromissione dei riflessi pupillari, tremore, confusione ed allucinazioni. Essi possono essere seguiti da compromissione della coscienza, depressione respiratoria, convulsioni, ipotensione o aritmie cardiache inclusa bradicardia. Può seguire un peggioramento del coma e collasso cardiorespiratorio.

Bisogna monitorare attentamente la pervietà delle vie respiratorie, la funzione respiratoria e la funzione cardiocircolatoria tramite la registrazione continua dell'elettrocardiogramma e deve essere disponibile un adeguato rifornimento di ossigeno. Il monitoraggio cardiaco e pressorio deve essere continuato finché il paziente è stato asintomatico per 24 ore. Nei pazienti con compromissione dello stato di coscienza bisogna controllare che non siano stati ingeriti anche altri farmaci oppure alcool e bisogna somministrare ossigeno, naloxone, glucosio e tiamina, a seconda delle necessità.

Bisognerà ricorrere alla noradrenalina o al metaramiolo qualora fosse necessario un vasopressore. Non bisogna usare l'adrenalina.

Non bisogna somministrare lo sciroppo di ipecacuana a pazienti sintomatici o a rischio di ottundimento, coma o convulsioni, dato che questo potrebbe condurre ad una polmonite *ab ingestis*. In caso di ingestione clinicamente importante si può effettuare una lavanda gastrica previa intubazione endotracheale. Può essere somministrato carbone attivo, ma la sua efficacia è poco documentata.

L'utilità della emodialisi o della emoperfusione è dubbia.

Vi sono dati in letteratura che indicano che in presenza di effetti anticolinergici gravi che non rispondono ad altre terapie e che pongono il paziente in pericolo di vita, può essere utile un tentativo con una dose terapeutica di fisostigmina. Questo farmaco non deve essere usato solo per tenere il paziente sveglio. Se sono stati ingeriti contemporaneamente anche antidepressivi triciclici, l'uso della fisostigmina può scatenare convulsioni e provocare un arresto cardiaco intrattabile. Bisogna evitare la fisostigmina anche in pazienti con difetti della conduzione cardiaca.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicolettico ed ansiolitico (atarassico)

Codice ATC: N05BB01



Il principio attivo idrossizina dicloridrato è un derivato del difenilmetano che non è correlato chimicamente né alla classe delle fenotiazine o delle benzodiazepine, né alla reserpina o al meprobamato.

#### *Meccanismo d'azione*

L'idrossizina dicloridrato non deprime la corteccia cerebrale, ma la sua azione può essere dovuta alla soppressione dell'attività in alcune zone chiave dell'area sottocorticale del sistema nervoso centrale.

#### *Effetti farmacodinamici*

Attività antiistaminiche e broncodilatatrici sono state dimostrate sperimentalmente e confermate in clinica. È stato dimostrato anche un effetto antiemetico, sia con il test all'apomorfina che con quello con Veriloid. Studi farmacologici e clinici indicano che l'idrossizina a dosaggio terapeutico non aumenta la secrezione o l'acidità gastrica e che nella maggior parte dei casi esplica una modesta attività antisecretoria. La riduzione della reazione eritemato-pomfoide alla iniezione intradermica di istamina o antigeni è stata dimostrata in volontari sani sia adulti sia bambini. L'idrossizina si è rivelata efficace anche nel dare sollievo dal prurito in varie forme di orticaria, eczema e dermatite.

Nella compromissione epatica, l'effetto antistaminico di una dose singola può durare fino a 96 ore dopo la somministrazione.

Tracciati elettroencefalografici in volontari sani presentano un profilo simile ai farmaci a effetto ansiolitico e sedativo. L'effetto ansiolitico è stato confermato in pazienti mediante l'uso di vari test psicometrici classici.

Tracciati polisonnografici in pazienti ansiosi ed insonni hanno evidenziato un aumento della durata totale del sonno, una riduzione del tempo totale di risvegli notturni ed una riduzione del tempo di latenza fino al sonno dopo dosi giornaliere sia singole che ripetute di 50 mg. Una riduzione della tensione muscolare è stata dimostrata in pazienti ansiosi al dosaggio giornaliero di 50 mg tre volte al giorno. Non è stato osservato alcun deficit della memoria. Non sono comparsi segni o sintomi da astinenza dopo 4 settimane di trattamento in pazienti ansiosi.

L'effetto antistaminico si instaura dopo circa 1 ora in seguito a somministrazione orale. L'effetto sedativo inizia dopo 5-10 minuti con la soluzione orale e dopo 30-45 minuti con le compresse.

L'idrossizina esplica anche effetti spasmolitici e simpaticolitici. Ha una debole affinità per i recettori muscarinici. Esplica una modesta attività analgesica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### *Assorbimento*

L'idrossizina è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale.

Il picco plasmatico (C<sub>max</sub>) viene raggiunto circa 2 ore dopo somministrazione orale. Dopo dosi singole di 25 mg e di 50 mg nell'adulto le concentrazioni C<sub>max</sub> sono rispettivamente 30 e 70 ng/ml. La velocità e l'entità di esposizione alla idrossizina è molto simile con le compresse e lo sciroppo. In seguito a somministrazione ripetuta una volta al giorno, le concentrazioni sono aumentate del 30%. La biodisponibilità orale di idrossizina rispetto alla somministrazione intramuscolare è di circa l'80%. Dopo una singola dose di 50 mg per via intramuscolare, la concentrazione C<sub>max</sub> è generalmente di 65 ng/ml.

#### *Distribuzione*

L'idrossizina si distribuisce ampiamente nel corpo e generalmente si concentra maggiormente nei tessuti che nel plasma. Il volume apparente di distribuzione varia tra i 7 ed i 16 l/kg negli adulti. L'idrossizina penetra la cute dopo somministrazione orale. Le concentrazioni nella cute sono più

elevate di quelle nel siero sia in seguito a somministrazione singola che a somministrazione multipla.

L'idrossizina attraversa la barriera ematoencefalica e placentare, raggiungendo concentrazioni più elevate nel feto che nella madre.

#### *Biotrasformazione*

L'idrossizina viene ampiamente metabolizzata. La formazione del principale metabolita cetirizina, un metabolita carbossilico (45% della dose orale), è mediata dall'alcool deidrogenasi. Questo metabolita possiede importanti proprietà antagoniste dei recettori H<sub>1</sub> periferici. Sono stati identificati diversi altri metaboliti, ivi inclusi un metabolita N-dealchilato e un metabolita O-dealchilato con una emivita plasmatica di 59 ore. Queste vie metaboliche sono mediate principalmente dagli isoenzimi CYP3A4/5.

#### *Eliminazione*

Nell'adulto l'emivita della idrossizina è di circa 14 ore (range: 7-20 ore). La clearance apparente totale calcolata nei vari studi disponibili ammonta a 13 ml/min/kg. Solo lo 0,8% della dose viene escreta immodificata nelle urine. La cetirizina, principale metabolita, viene escreta principalmente immodificata nelle urine (25% e 16% rispettivamente della dose orale ed intramuscolare).

### **Popolazioni speciali**

#### *Anziani*

La farmacocinetica della idrossizina è stata studiata in 9 soggetti anziani sani ( $69,5 \pm 3,7$  anni) a seguito di somministrazione di una dose orale singola di 0,7 mg/kg. L'emivita di eliminazione della idrossizina si è allungata fino a 29 ore e il volume apparente di distribuzione è aumentato a 22,5 l/kg. Si consiglia di ridurre la dose giornaliera di idrossizina nel paziente anziano (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica della idrossizina è stata studiata in 12 pazienti pediatriche  $6,1 \pm 4,6$  anni; ( $22,0 \pm 12,0$  kg) a seguito di somministrazione di una dose orale singola di 0,7 mg/kg. La clearance plasmatica apparente è stata pari a circa 2,5 volte quella nell'adulto. L'emivita è risultata più breve che negli adulti: circa 4 ore nei bambini di 1 anno e pari a 11 ore nei pazienti di 14 anni. Il dosaggio deve essere adattato nella popolazione di pazienti in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei soggetti con compromissione epatica secondaria a cirrosi biliare primitiva la clearance corporea totale è risultata pari a circa il 66% di quella osservata nei soggetti normali. È stato osservato un aumento dell'emivita fino a 37 ore e un innalzamento delle concentrazioni sieriche del metabolita carbossilico cetirizina, rispetto ai pazienti giovani con funzionalità epatica normale. Nei pazienti con compromissione epatica bisogna ridurre il dosaggio giornaliero o la frequenza di somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

#### *Danno renale*

La farmacocinetica dell'idrossizina è stata studiata in 8 soggetti con danno renale grave (clearance della creatinina:  $24 \pm 7$  ml/min). L'entità della esposizione (AUC) all'idrossizina non è risultata alterata in maniera importante, mentre quella al metabolita carbossilico cetirizina, è aumentata.

Questo metabolita non viene rimosso in maniera efficiente dalla emodialisi. Al fine di evitare qualsiasi accumulo rilevante del metabolita cetirizina in seguito a dosi multiple di idrossizina, la dose giornaliera del farmaco deve essere ridotta nei soggetti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nelle fibre isolate del Purkinje di cane l'idrossizina a 3  $\mu\text{M}$  ha aumentato la durata del potenziale di azione suggerendo che ci sia stata un'interazione con i canali del potassio coinvolti nella fase di ripolarizzazione. A concentrazioni più alte 30  $\mu\text{M}$  c'è stata una marcata diminuzione della durata del potenziale di azione suggerendo una possibile interazione con le correnti di calcio e/o sodio. L'idrossizina ha prodotto l'inibizione della corrente di potassio ( $I_{Kr}$ ) nei canali del gene umano hERG espresso nelle cellule mammarie, con  $CI_{50}$  di 0,62  $\mu\text{M}$ , concentrazione che è da 10 a 60 volte più alta rispetto alle concentrazioni terapeutiche. Inoltre, le concentrazioni di idrossizina richieste per produrre effetti sull'elettrofisiologia cardiaca sono da 10 a 100 volte più alte di quelle richieste per bloccare i recettori H1 e 5-HT2. In cani svegli liberi monitorati tramite telemetria l'idrossizina ed i suoi metaboliti hanno prodotto profili cardiovascolari simili sebbene ci sia stata qualche minima differenza. In un primo studio di telemetria condotto nel cane l'idrossizina (21 mg/kg per via orale) ha aumentato lievemente la frequenza cardiaca e ha diminuito gli intervalli PR e QT. Non c'è stato alcun effetto sugli intervalli QRS e QTc e pertanto alle normali dosi terapeutiche di 25 – 100 mg è improbabile che queste lievi variazioni siano di interesse clinico. Effetti simili sulla frequenza cardiaca e sull'intervallo PR sono stati osservati in un secondo studio di telemetria nel cane dove l'assenza di effetti dell'idrossizina sull'intervallo QTc è stata confermata fino a una dose orale singola di 36 mg/kg.

I dati di tossicità acuta e cronica sono i seguenti:

- *Tossicità acuta*: la  $DL_{50}$  nel ratto è uguale a 1000 mg/kg per os od a 45 mg/kg per e.v.
- *Tossicità cronica*: è praticamente assente; nel cane, dosi orali giornaliere da 5 a 20 mg/kg, per 6-7 mesi, non provocano alterazioni ematologiche, delle funzioni epatiche e renali, nè alterazioni istologiche dei parenchimi principali.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Sciroppo*: saccarosio, sodio benzoato (E211), levomentolo, essenza di nocciola (contenente glicole propilenico, vanillina, etilvanillina, estratto di semi di Fieno greco, olio di Levistico), etanolo, acqua depurata.

*Compresse rivestite con film*: *Nucleo*: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, silice colloidale anidra. *Rivestimento*: Opadry Y-1-7000 [titanio diossido (E 171), ipromellosa (E 464), macrogol 400].

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

### 6.3 Periodo di validità

Sciroppo: 2 anni.

Compresse: 5 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Sciroppo e compresse rivestite con film: tenere il flacone e i blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Sciroppo: flacone di vetro ambrato da 150 ml con siringa per somministrazione orale (polietilene/polistirene).

Compresse rivestite con film: blister in PVC/alluminio. Confezione da 20 compresse divisibili.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Sciroppo: somministrarlo, puro o diluito, in poca acqua o succo di frutta, immediatamente prima dei pasti.

Compresse: inghiottire senza masticare, con un sorso di acqua; eventualmente, far seguire la somministrazione da una piccola quantità di alimento (biscotti, frutta, ecc.).

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma S.p.A. - Via Varesina 162 - 20156 Milano (Italia)

### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ATARAX 20 mg/10 ml sciroppo – flacone 150 ml

A.I.C. 010834012

ATARAX 25 mg compresse rivestite con film – 20 compresse divisibili A.I.C. 010834024

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 4 febbraio 1956

Data dell'ultimo rinnovo: 1 giugno 2010

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**