

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**АТАРАКС®**  
(**ATARAX®**)

## **Склад:**

*діюча речовина:* hydroxyzinælihydrochloride;

1 таблетка містить гідроксизину дигідрохлориду 25 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Опадрі® Y-1-7000 (титану діоксид (E 171), гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 400).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі, довгасті таблетки, вкриті плівковою оболонкою з розподільчою лінією.

**Фармакотерапевтична група.** Анксиолітики. Похідні дифенілметану.

Код АТХ N05B B01.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Гідроксизину дигідрохлорид є похідним дифенілметану, хімічно не пов'язаним з фенотіазінами, резерпіном, мепробаматом або бензодіазепінами.

Гідроксизину дигідрохлорид не є депресантом кори головного мозку, але його дія може бути пов'язана з пригніченням активності у деяких ключових зонах субкортикальної ділянки центральної нервової системи.

Антигістамінна та бронходилатаційна дії були продемонстровані експериментально і підтверджені клінічно. Фармакологічні і клінічні дослідження свідчать про те, що гідроксизин у терапевтичних дозах не підвищує секрецію шлунка або кислотність, і більшості випадків має м'яку антисекреторну активність. Зменшення пухирців і почервоніння було продемонстровано у здорових дорослих добровольців і у дітей після внутрішньошкірних ін'єкцій гістаміну або антигенів. Гідроксизин також проявив свою ефективність у полегшенні свербіж у різних формах кропив'янки, екземи і дерматиту.

При порушеннях функції печінки антигістамінний ефект одноразової дози може бути продовжений до 96 годин після прийому.

Дані ЕЕГ у здорових добровольців демонструють анксиолітично-седативний профіль препарату. Анксиолітичний ефект був підтверджений у хворих при використанні різноманітних класичних психометричних тестів. Дані полісомнографії у пацієнтів у стані тривоги і пацієнтів, які страждають безсонням, свідчать про збільшення загального часу сну, скорочення загального часу нічних пробуджень і скорочення латентності сну після одноразової або повторних щоденних доз по 50 мг. Зменшення тону м'язів було продемонстровано у пацієнтів у стані тривоги при застосуванні щоденної дози 3 x 50 мг.

Не спостерігалось порушень пам'яті. Не було симптомів або ознак відміни після 4 тижнів лікування у пацієнтів у стані тривоги.

У разі застосування пероральних фармацевтичних форм антигістамінний ефект починається приблизно через 1 годину. Седативний ефект починається через 5-10 хвилин для пероральних рідких форм і через 30-45 хвилин – для таблеток. Гідроксизин має також спазмолітичний і симпатолітичний ефекти. Він має слабкий афінитет до мускаринових рецепторів.

Гідроксизин демонструє м'яку аналгетичну дію.

### *Фармакокінетика.*

#### *Абсорбція*

Гідроксизин швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається приблизно через 2 години після перорального прийому. Після одноразових пероральних доз 25 мг і 50 мг у дорослих концентрації  $C_{max}$ , як правило, становлять 30 і 70 нг/мл відповідно. Після повторного введення 1 раз на день концентрації збільшуються на 30 %.

Біодоступність гідроксизину при пероральному застосуванні порівняно з внутрішньом'язовим (IM) становить близько 80 %.

#### *Розподіл*

Гідроксизин широко розподіляється в організмі і зазвичай більше концентрується у тканинах, ніж у плазмі. У дорослих видимий об'єм розподілу становить від 7 до 16 л/кг. Гідроксизин проникає у шкіру після перорального прийому. Як після одноразового, так і після багаторазового прийому концентрації гідроксизину у шкірі вищі за концентрації у сироватці крові. Гідроксизин проходить через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, що призводить до більших концентрацій у плода, ніж у матері.

#### *Біотрансформація*

Гідроксизин значною мірою метаболізується. Утворення головного метаболіту цетиризину, метаболіту карбонової кислоти (приблизно 45 % пероральної дози) стимулюється алкогольдегідрогеназою. Даний метаболіт має суттєві властивості периферичного  $H_1$ -антагоніста. Інші ідентифіковані метаболіти включають

M-деалкілований метаболіт і O-деалкілований метаболіт з періодом напіввиведення 59 годин. Дані шляхи метаболізму опосередковані головним чином CYP3A4/5.

#### *Елімінація*

Період напіввиведення гідроксизину у дорослих становить приблизно 14 годин (діапазон – 7-20 годин). Видимий загальний кліренс організму, розрахований у ході досліджень, становить 13 мл/хв/кг. Тільки 0,8 % дози виводиться у незміненому вигляді з сечею. Головний метаболіт, цетиризин, виводиться головним чином у незміненому вигляді з сечею (25 % гідроксизину, застосованого перорально).

#### *Особливі популяції*

##### *Пацієнти літнього віку*

Фармакокінетика гідроксизину досліджувалась у 9 здорових досліджуваних літнього віку ( $69,5 \pm 3,7$  року) після одного прийому 0,7 мг/кг перорально. Період напіввиведення гідроксизину подовжився до 29 годин, і видимий об'єм розподілу збільшився до 22,5 л/кг. Рекомендується зменшити щоденну дозу гідроксизину для пацієнтів літнього віку.

##### *Діти*

Фармакокінетика гідроксизину оцінювалась у 12 дітей ( $6,1 \pm 4,6$  року:  $22 \pm 2$  кг) після одного прийому 0,7 мг/кг перорально. Видимий кліренс плазми був приблизно у 2,5 раза вище кліренсу дорослих. Період напіввиведення був коротший, ніж у дорослих. Він становив близько 4 годин у 1-річних пацієнтів і 11 годин – у 14-річних пацієнтів.

#### *Печінкова недостатність*

У досліджуваних із вторинною печінковою дисфункцією внаслідок первинного біліарного цирозу загальний кліренс становив приблизно 66 % від показника у здорових досліджуваних. Період напіввиведення збільшився до 37 годин, а концентрації карбоксильних метаболітів, цетиризину у сироватці крові виявилися вищими, ніж у молодих пацієнтів з нормальною функцією печінки. Слід зменшити щоденну дозу або частоту прийому хворим із порушеннями функції печінки.

#### *Ниркова недостатність*

Фармакокінетика гідроксизину досліджувалась у 8 хворих із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $24 \pm 7$  мл/хв). AUC (площа під фармакокінетичною кривою) для гідроксизину не змінювалась релевантно, у той час як для карбоксильного метаболіту, цетиризину, була підвищеною. Даний метаболіт не видаляється ефективно за допомогою гемодіалізу.

Для уникнення будь-якого значного накопичення метаболіту цетиризину після багаторазових доз гідроксизину щоденну дозу гідроксизину слід скоротити у досліджуваних із порушенням функції нирок.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Симптоматичне лікування тривожних станів у дорослих;
- як седативний засіб у період премедикації;
- симптоматична терапія свербіж.

### **Протипоказання.**

Препарат протипоказаний хворим із підвищеною чутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, цетиризину, інших похідних піперазину, амінофіліну або етилендіаміну. Протипоказаний також хворим на порфірію; хворим з подовженням інтервалу QT, яке існувало до лікування. Не рекомендується застосовувати Атаракс® у період вагітності або годування груддю. Препарат містить у своєму складі лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати даний лікарський засіб.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Слід враховувати посилення дії Атараксу® при застосуванні одночасно з лікарськими препаратами, що пригнічують центральну нервову систему або мають антихолінергічні властивості. У цьому випадку їх дозування підбирати індивідуально. Алкоголь також потенціює ефекти Атараксу®. Слід уникати одночасного призначення з інгібіторами MAO і холіноблокаторами. Препарат перешкоджає пресорній дії адреналіну і протисудомній активності фентоїну, а також перешкоджає дії бетагістину і препаратів-блокаторів холінестерази. При необхідності проведення алергічних тестів або метахолінового бронхіального тесту прийом препарату необхідно припинити за 5 днів до досліджень. Циметидин 600 мг двічі на добу підвищував концентрації гідроксизину у сироватці крові на 36 % і знижував пікові концентрації метаболіту цетиризину на 20 %.

Атаракс® є інгібітором CYP2D6 і у високих дозах може спричинити медикаментозну взаємодію з субстратом CYP2D6.

Атаракс® не має інгібуючого впливу у концентрації 100 мкмоль на ізоформи УДФ-глюкоронілтрансферази 1A1 та 1A6 у мікросомах печінки людини. Він інгібує ізоформи цитохрому 450 2C9, 2C19 та 3A4 при концентраціях вище пікових концентрацій у плазмі. Тому мало ймовірно, що Атаракс® може порушити метаболізм лікарських препаратів, що є субстратами для даних ензимів. Метаболіт цетиризин при концентрації 100 мкмоль не має інгібуючого ефекту на цитохром печінки людини P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4) та ізоформи УДФ-глюкоронілтрансферази. Гідроксизин метаболізується алкогольдегідрогеназою і CYP3A4/5, підвищення концентрації гідроксизину у крові можна очікувати, коли гідроксизин застосовувати разом з препаратами – потужними інгібіторами даних ензимів. Проте коли інгібується тільки один шлях метаболізму, інші шляхи можуть частково компенсувати це.

Одночасне застосування гідроксизину з потенційно аритмогенними препаратами може підвищити ризик подовження інтервалу QT та поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует»

### **Особливості застосування.**

Гідроксизин призначати з обережністю хворим, схильним до судомних реакцій.

Діти раннього віку є більш сприйнятливими до розвитку побічних явищ з боку центральної нервової системи. У дітей про розвиток судом повідомлялося частіше, ніж у дорослих.

Унаслідок наявності антихолінергічного ефекту препарату слід призначати його з обережністю хворим на глаукому, з утрудненим сечевиділенням, запором, міастенією гравіс, деменцією.

Хворим, які одночасно отримують лікування іншими засобами, що пригнічують ЦНС, або холіноблокаторами дозу потрібно коригувати.

Слід уникати прийому алкоголю або інших седативних препаратів у період лікування Атараксом®.

Слід дотримуватись обережності при призначенні хворим, схильним до серцевої аритмії, у тому числі з дисбалансом електролітів (гіпокаліємія, гіпомagneмія), хворобами серця, що існували до лікування або хворим, які отримують протиаритмічні препарати. Для таких пацієнтів слід розглянути застосування альтернативної терапії.

Хворим із подовженням інтервалу QT, яке існувало до початку лікування, слід розглянути застосування альтернативної терапії.

Хворим літнього віку лікування слід розпочинати з половини терапевтичної дози.

Хворим із порушенням функції печінки або з помірно вираженою чи тяжкою формою ниркової недостатності дозу слід зменшити.

Лікування препаратом необхідно припинити не менше як за 5 діб до проведення алергічного тесту або провокаційної проби з метахоліном.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність препарату. Гідроксизин проходить через плацентарний бар'єр, що призводить до вищих концентрацій у плода порівняно з материнським організмом. На даний час немає релевантних епідеміологічних даних відносно впливу Атараксу® у період вагітності, тому Атаракс® протипоказаний у період вагітності.

У новонароджених, матері яких отримували Атаракс® у період вагітності та/або пологів, спостерігались наступні явища безпосередньо або через кілька годин після народження: гіпотонія, розлади рухів, у тому числі екстрапірамідні розлади, клонічні рухи, пригнічення центральної нервової системи, неонатальні гіпоксичні стани або затримка сечі. Тому Атаракс® протипоказаний у період вагітності.

Цетиризин, основний метаболіт гідроксизину, проникає у материнське молоко.

Незважаючи на відсутність формального дослідження щодо екскреції гідроксизину у грудне молоко, побічні ефекти тяжкого ступеня були виявлені у новонароджених немовлят, матері яких отримували лікування гідроксизином.

Атаракс® протипоказаний у період годування груддю. Якщо необхідне лікування Атараксом®, годування слід припинити.

Немає відповідних даних щодо впливу на фертильність у людей.

Жінкам репродуктивного віку необхідно рекомендувати застосовувати адекватні контрацептивні засоби для запобігання вагітності під час лікування гідроксизином.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Досліджень про вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами не проводилось.

Атаракс® може спричинити втому, запаморочення, седативний ефект, порушення зору від помірного до тяжкого ступеня; у вищих дозах та/або при застосуванні одночасно з алкоголем або седативними препаратами впливає на здатність реагувати і зосереджуватись. Пацієнти повинні знати про це і проявляти обережність при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами.

Слід уникати одночасного застосування препарату Атаракс® з алкоголем або іншими седативними препаратами, оскільки це підсилює вищезазначені ефекти.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат призначати перорально.

#### ***Дорослі***

Для симптоматичного лікування тривожних станів: 50 мг на добу окремими дозами (12,5 мг вранці, 12,5 мг вдень, 25 мг на ніч). У тяжких випадках дозу можна збільшити до 300 мг на добу.

Для премедикації у хірургічній практиці 10-200 мг за один або два прийоми за 1 годину до операції, а додатково може передувати застосування один раз на ніч перед анестезією.

Для симптоматичного лікування свербіжжю: початкова доза 25 мг, у разі необхідності дозу можна збільшити (по 25 мг 3-4 рази на день).

Разова максимальна доза не має перевищувати 200 мг, максимальна добова доза становить не більше 300 мг.

#### ***Діти***

Для симптоматичного лікування свербіжжю:

Віком від 3 до 6 років (діти з масою тіла понад 15 кг): 1 мг/кг до 2,5 мг/кг на день у роздільному дозуванні.

Віком від 6 років: 1 мг/кг до 2 мг/кг на день у роздільному дозуванні.

Для премедикації – 1 мг/кг за 1 годину до операції, а також додатково 1 мг/кг на ніч перед анестезією.

#### *Корекція дози*

Дозування підбирати індивідуально залежно від реакції пацієнта на лікування, у межах рекомендованого дозового діапазону.

Літнім пацієнтам рекомендується розпочинати з половини рекомендованої дози внаслідок подовженої дії препарату.

Пацієнтам з порушеннями функції печінки рекомендується зменшити добу дозу на 33 %.

Слід знижувати дози пацієнтам з помірною або тяжкою нирковою недостатністю внаслідок зниження екскреції метаболіту – цетиризину.

#### *Діти.*

Застосування препарату дітям детально описано у розділі «Спосіб застосування та дози».

З урахуванням лікарської форми препарат призначати дітям віком від 3 років та з масою тіла більше 6 кг.

#### *Передозування.*

Проявом передозування препарату може бути виражена антихолінергічна дія, пригнічення або парадоксальна стимуляція ЦНС. Симптомами значного передозування можуть бути нудота, блювання, тахікардія, гіпертермія, сонливість, порушення знічного рефлексу, тремор, галюцинації, порушення свідомості, пригнічення дихання, судоми, артеріальна гіпотензія, кардіоаритмія. Може виникнути збільшення ступеня тяжкості коми і кардіореспіраторний колапс.

Якщо спонтанне блювання відсутнє, рекомендується негайне промивання шлунка. Блювання необхідно викликати штучним шляхом. Показані загальні підтримуючі заходи, які включають контроль за життєво важливими функціями організму і нагляд лікаря за хворим.

Не слід призначати сироп іпекакуани пацієнтам із симптомами або схильністю до швидкого зниження чутливості, розвитком коми або судом, тому що це може призвести до аспіраційної пневмонії.

У випадку необхідності отримання вазопресорного ефекту слід призначати норадреналін або метараменол. Адреналін не слід призначати.

Хворих із тяжкими симптомами передозування необхідно перевірити на наявність алкоголю або інших лікарських препаратів, їм слід призначати кисень, налоксон, глюкозу, тіамін.

Дані з літератури вказують на те, що при наявності тяжких, загрозливих для життя антихолінергічних ефектів, що погано піддаються лікуванню та не реагують на інші препарати, можуть бути корисними пробні терапевтичні дози фізостигміну. Не слід застосовувати фізостигмін тільки для підтримки пацієнта у свідомості. Якщо разом були прийняті циклічні антидепресанти, застосування фізостигміну може призвести до нападів і зупинки серця, що погано піддається лікуванню. Фізостигмін не слід призначати при синусовій аритмії.

Специфічного антидоту немає. Застосування гемодіалізу або гемоперфузії недоцільне.

#### *Побічні реакції.*

Побічні ефекти в основному пов'язані з пригніченням ЦНС або парадоксальним стимулювальним ефектом на центральну нервову систему, антихолінергічною активністю або реакцією гіперчутливості. Нижче зазначені побічні реакції спостерігалися у клінічних дослідженнях з цетиризином, головним метаболітом гідроксизину: тромбоцитопенія, агресія, депресія, тик, дистонія, парестезії, окулогірний криз, діарея, дизурія, нетримання сечі, слабкість, набряки, збільшення ваги і таким чином потенційно можуть виникнути при застосуванні гідроксизину.

Наведені нижче побічні реакції, що відзначалися під час застосування препарату, розподілені за частотою таким чином: дуже часто (> 1/10); часто (> 1/100 до < 1/10); нечасто (> 1/1000 до < 1/100); рідко (> 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); з невідомою частотою (не можна оцінити з наявних даних).

*З боку серцево-судинної системи:* рідко – тахікардія, артеріальна гіпотензія; невідома частота – подовження інтервалу QT, поліморфна шлуночкова тахікардія типу «пірует»

*З боку органів зору:* рідко – порушення акомодатції, нечіткий зір.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – сухість у роті; нечасто – нудота; рідко – запор, блювання.

*Загальні розлади:* часто – втомлюваність; нечасто – загальна слабкість, пропасниця.

*З боку імунної системи:* рідко – гіперчутливість; дуже рідко – анафілактичний шок.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – зміни функціональних проб печінки; невідома частота – гепатит.

*Неврологічні розлади:* дуже часто – сонливість; часто – головний біль, седація; нечасто – запаморочення, безсоння, тремор; рідко – судоми, дискінезія.

*Психічні розлади:* нечасто – збудження, сплутаність свідомості; рідко – дезорієнтація, галюцинації.

*З боку сечовидільної системи:* рідко – затримка сечовиділення.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже рідко – бронхоспазм.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* рідко – свербіж, еритематозний висип, плямисто-папульозний висип, кропив'янка, дерматит; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, підвищена пітливість, фіксована медикаментозна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона.

***Термін придатності.***

5 років.

***Умови зберігання.***

Не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

***Упаковка.***

По 25 таблеток у блістері. По 1 блістеру у картонній коробці.

***Категорія відпуску.*** За рецептом.

***Виробник.***

ЮСБ Фарма С.А., Бельгія.

***Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.***

Чемін дю Форієст, В-1420 Браїне-л'Аллеуд, Бельгія.