

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atarax® 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 25 mg Hydroxyzindihydrochlorid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 54,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, ovale Filmtabletten mit einer Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Atarax 25 mg Filmtabletten werden angewendet:

- zur symptomatischen Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen ab 18 Jahren

- zur symptomatischen Behandlung von Pruritus (Juckreiz) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab mindestens 6 Jahren

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es ist die niedrigste wirksame Dosis von Atarax für den kürzest möglichen Therapiezeitraum zu verwenden.

Erwachsene

Symptomatische Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen ab 18 Jahren:

50 mg pro Tag in 3 Einzelgaben von 12,5 - 12,5 - 25 mg. Es liegt im Ermessen des behandelten Arztes, ob die höhere Dosis am Abend eingenommen werden soll. In schwereren Fällen können Dosen von bis zu 100 mg pro Tag angewendet werden. Die Höchstdosis beträgt 100 mg pro Tag.

Symptomatische Behandlung von Pruritus (Juckreiz) bei Erwachsenen ab 18 Jahren:

Initialdosis von 25 mg mindestens 1 Stunde vor dem Schlafengehen, gefolgt von Dosen von bis zu 25 mg 3- bis 4-mal täglich, wenn erforderlich.

Bei Erwachsenen beträgt die Höchstdosis 100 mg pro Tag.

Besondere Patientengruppen

Die Dosierung soll anhand des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs angepasst werden.

Ältere Patienten

Es wird angeraten, die Behandlung wegen der verlängerten Wirkungsdauer mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen. Bei der Behandlung von älteren Menschen soll die niedrigstmögliche Dosis gewählt werden. Bei älteren Patienten beträgt die Tageshöchstdosis 50 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierung soll bei Patienten mit mäßig oder schwerwiegend eingeschränkter Nierenfunktion oder einer Nierenerkrankung im Endstadium reduziert werden, da der Metabolit Cetirizin verringert ausgeschüttet wird.

Die Dosisanpassung soll gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden.

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Gruppe	glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (ml/min)	Prozent der empfohlenen Dosis
leichte Nierenfunktionsstörung	60 - < 90	100 %
mäßige Nierenfunktionsstörung	30 - < 60	50 %
schwere Nierenfunktionsstörung	< 30, nicht dialysepflichtig	25 %
Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease, ESRD)	< 15, dialysepflichtig	25% 3-mal wöchentlich

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird empfohlen, die Tagesdosis um 33% zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Atarax ist nicht empfohlen für Kinder unter 6 Jahren, da sie die Tabletten möglicherweise nicht schlucken können.

Für die symptomatische Behandlung von Pruritus (Juckreiz):

Bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter:

1 mg/kg/Tag bis zu 2 mg/kg/Tag, aufgeteilt in Einzelgaben.

Bei Kindern bis zu 40 kg Körpergewicht beträgt die Maximaldosis 2 mg/kg/Tag.

Bei Kindern über 40 kg Körpergewicht beträgt die tägliche Maximaldosis 100 mg.

Weitere Informationen zu spezifischen Patientengruppen siehe auch Abschnitt 5.2.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Atarax Filmpillen können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit alkoholfreier Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild und dem individuellen Verlauf. Dabei ist die niedrigste notwendige Erhaltungsdosis anzustreben. Die Dosierung ist streng individuell und nach den erhaltenen Ergebnissen zu verändern.

4.3. Gegenanzeigen

Atarax darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Cetirizin, oder anderen Piperazin-Derivaten, gegenüber Aminophyllin oder Ethylendiamin.
- bei Engwinkel-Glaukom.
- bei Prostata-Adenom mit Restharnbildung.
- bei Porphyrie.
- von Patienten mit einer bekannten erworbenen oder angeborenen Verlängerung des QT-Intervalls.
- von Patienten mit einem bekannten Risikofaktor für Verlängerungen des QT-Intervalls, einschließlich bekannter Herz-Kreislauf-erkrankung, einer erheblichen Störung des Elektrolytgleichgewichts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), bei plötzlichem Herztod in der Familienanamnese, einer erheblichen Bradykardie und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern und/oder eine Torsade de Pointes induzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- bei akuter Vergiftung durch Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmittel sowie Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium).
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Hemmstoffen der Monoaminoxidase (siehe Abschnitt 4.5).
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Adrenalin (siehe Abschnitt 4.5).
- von Kindern unter 6 Jahren.
- während Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit erhöhter Krampfbereitschaft sollte Hydroxyzin mit besonderer Vorsicht verabreicht werden.

Jüngere Kinder sind anfälliger auf Nebenwirkungen im ZNS-Bereich (siehe Abschnitt 4.8). Bei Kindern wurden öfter Krampfanfälle berichtet als bei Erwachsenen.

Aufgrund der möglichen anticholinergischen Wirkungen sollte Hydroxyzin mit Vorsicht bei Patienten, die an Glaukom, Abflussstörungen der Harnblase, herabgesetzter gastrointestinaler Motilität, Myasthenia gravis oder Demenz leiden, verabreicht werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von anderen zentral wirksamen oder anticholinerg wirksamen Arzneimitteln ist die Dosierung entsprechend anzupassen. (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol soll vermieden werden. (siehe Abschnitt 4.5)

QT-Verlängerung

Hydroxyzin steht in Zusammenhang mit der Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm. Seit Markteinführung hat es Fälle von QT-Intervallverlängerung und Torsade de Points bei Patienten gegeben, die Hydroxyzin einnahmen. Die meisten dieser Patienten wiesen weitere Risikofaktoren auf wie Elektrolytstörungen und gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die dazu beigetragen haben könnten (siehe Abschnitt 4.8).

Es ist die niedrigste wirksame Dosis von Hydroxyzin für den kürzest möglichen Therapiezeitraum zu verwenden.

Die Behandlung mit Hydroxyzin ist zu beenden, sobald Anzeichen oder Symptome einer Herzrhythmusstörung auftreten und Patienten sollen sich umgehend in ärztliche Behandlung begeben. Patienten sind anzuweisen, jedes kardiale Symptom sofort mitzuteilen.

Ältere Patienten

Hydroxyzin wird bei älteren Patienten nicht empfohlen, da die Ausscheidung von Hydroxyzin in dieser Patientengruppe verglichen mit anderen Erwachsenen verringert und somit das Risiko für Nebenwirkungen erhöht ist (z. B. anticholinerge Wirkung) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Sollte dennoch eine Behandlung nötig sein, wird angeraten, wegen der verlängerten Wirkungsdauer mit

der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird empfohlen die Tagesdosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Die Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln mit zentral dämpfenden oder anticholinergen Eigenschaften ist die verstärkende Wirkung von Hydroxyzin zu berücksichtigen und die Dosis sollte auf individueller Basis angepasst werden.

Alkohol verstärkt ebenfalls die Wirkungen von Hydroxyzin.

Hydroxyzin antagonisiert die Wirkungen von Betahistin und Arzneimitteln auf Basis von Anticholinesterasen. Die Behandlung sollte mindestens 5 Tage vor einem Allergietest oder vor einem bronchialen Provokationstest mit Methacholin abgesetzt werden, um eine Beeinflussung der Testergebnisse zu vermeiden.

Bei Ratten antagonisierte Hydroxyzin die antikonvulsive Wirkung von Phenytoin.

Für Cimetidin in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich wurde eine Erhöhung der Serumspiegel von Hydroxyzin um 36 % und eine Verminderung der Spitzenkonzentrationen des Metaboliten Cetirizin um 20 % beschrieben.

Hydroxyzin ist ein Inhibitor von CYP2D6 (Ki: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) und kann in hohen Dosierungen Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP2D6-Substraten verursachen.

Hydroxyzin hat bei 100 µM keine hemmende Wirkung auf die UDP-Glukuronyltransferase-Isoenzyme 1A1 und 1A6 in menschlichen Lebermikrosomen. Es hemmt die Cytochrom P450 Isoenzyme 2C9, 2C19 und 3A4 in Konzentrationen (IC₅₀: 103 bis 140 µM, 46 bis 52 µg/ml), die deutlich über den Spitzenkonzentrationen im Plasma liegen. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Hydroxyzin den Metabolismus von Arzneimitteln beeinträchtigt, die Substrate für diese Enzyme sind.

Der Metabolit Cetirizin hat bei 100 µM keine Hemmwirkung auf das humane Cytochrom P450 System der Leber (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4) und auf UDP-Glukuronyltransferase-Isoenzyme.

Kontraindizierte Kombinationen

Die gleichzeitige Einnahme von Hydroxyzin mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern und/oder Torsade de Pointes induzieren, z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige Antipsychotika (z. B. Haloperidol), einige Antidepressiva (z. B. Citalopram, Escitalopram), einige Antimalariamittel (z. B. Mefloquin und Hydroxychloroquin), einige Antibiotika (z. B. Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin), einige Antimykotika (z. B. Pentamidin), einige gastrointestinal wirksame Arzneimittel (z. B. Prucaloprid), einige Krebstherapeutika (z. B. Toremifen, Vandetanib), Methadon, erhöhen das Risiko für Herzrhythmusstörungen. Daher sind diese Arzneimittelkombinationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung von Hydroxyzin mit Monoaminoxidase-Hemmern muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hydroxyzin wirkt den vasopressorischen Effekten von Adrenalin entgegen. Deshalb muss die gleichzeitige Anwendung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Hydroxyzin wird durch Alkoholdehydrogenase und CYP3A4/5 metabolisiert. Wenn Hydroxyzin zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die starke Inhibitoren dieser Enzyme sind, kann es zu erhöhten Hydroxyzinkonzentrationen im Blut kommen. Wird allerdings nur eine Metabolisierungsrouten gehemmt, dann kann die andere Route diese Hemmung zum Teil ausgleichen.

Vorsicht ist geboten bei bradykardie- und hypokaliämieinduzierenden Arzneimitteln.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierversuche zeigten Fortpflanzungstoxizität.

Hydroxyzin passiert die Plazentaschranke und erreicht im Feten höhere Konzentrationen als bei der Mutter. Es liegen zudem keine adäquaten Daten zur Anwendung von Hydroxyzin bei schwangeren Frauen vor. Aus diesen Gründen ist Hydroxyzin in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden um einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Hydroxyzin vorzubeugen.

Bei Neugeborenen, deren Mütter Atarax in der Spätschwangerschaft und/oder während der Geburt erhielten, wurden unmittelbar oder wenige Stunden nach der Geburt folgende Nebenwirkungen beobachtet: Hypotonie, Bewegungsstörungen einschließlich extrapyramidaler Störungen, klonische Bewegungsstörungen, Dämpfung des zentralen Nervensystems, neonatale hypoxische Zustände oder Harnverhalt.

Stillzeit

Cetirizin, der wesentliche Metabolit von Hydroxyzin, geht in die Muttermilch über. Obwohl keine formellen Studien über die Ausscheidung von Hydroxyzin in die Muttermilch durchgeführt wurden, wurden schwere Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen und Säuglingen von mit Hydroxyzin behandelten Müttern beobachtet. Hydroxyzin ist daher in der Stillzeit kontraindiziert, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Das Stillen muss beendet werden, falls eine Therapie mit Hydroxyzin erforderlich ist.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Wirkung auf die Fertilität beim Menschen.

Bei Ratten wurde mit Dosen bis zu 50 mg/kg/Tag keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Hydroxyzin kann Müdigkeit, Schwindel, Sedierung und Sehstörungen verursachen und kann dadurch, insbesondere in hohen Dosen und/oder bei gleichzeitiger Anwendung von Alkohol oder Beruhigungsmitteln, einen mäßigen bis starken Einfluss auf die Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit ausüben. Patienten müssen vor dieser Möglichkeit gewarnt und darauf hingewiesen werden, dass Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen und auch keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen dürfen. Die gleichzeitige Verwendung von Hydroxyzin mit Alkohol oder anderen Beruhigungsmitteln sollte vermieden werden, da dies diese Effekte verstärkt.

4.8. Nebenwirkungen

A Klinische Studien

Überblick:

Die meisten Nebenwirkungen sind in Bezug auf ZNS beruhigende oder paradoxe ZNS stimulierende

Reaktionen, anticholinerge Aktivitäten oder Hypersensibilität.

Liste der Nebenwirkungen:

Die Häufigkeit wurde nach folgenden Kriterien bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Hydroxyzin orale Verabreichung:

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen ($\geq 1\%$) bei placebokontrollierten klinischen Studien mit Hydroxyzin. 735 Probanden waren bis zu 50 mg Hydroxyzin täglich und 630 Probanden Placebo ausgesetzt.

Nebenwirkung (PT)	Häufigkeit (% der Nebenwirkungen) Hydroxyzin	Häufigkeit (% der Nebenwirkungen) Placebo
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Schläfrigkeit	Sehr häufig (13,74)	Häufig (2,70)
Kopfschmerzen	Häufig (1,63)	Häufig (1,90)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Trockener Mund	Häufig (1,22)	Gelegentlich (0,63)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Fatigue	Häufig (1,36)	Gelegentlich (0,63)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Cetirizin, dem Hauptmetaboliten von Hydroxyzin, beobachtet und können potentiell auch mit Hydroxyzin auftreten: Thrombozytopenie, Aggression, Depression, Tics, Dystonie, Parästhesien, okulogyre Krise, Diarrhö, Dysurie, Enurese, Asthenie, Ödem.

B Post-marketing Erfahrungswerte

Zusätzlich zu den zuvor angeführten Nebenwirkungen aus klinischen Studien wurden nachfolgende Nebenwirkungen nach Markteinführung beobachtet.

Die nachfolgende Aufstellung zeigt die aufgetretenen Nebenwirkungen in der Zeit nach der Zulassung, gereiht nach den Körperregionen und der Häufigkeit.

Die Häufigkeit wurde nach folgenden Kriterien bewertet:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeit

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Ruhelosigkeit, Verwirrtheit

Selten: Desorientiertheit, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Sedierung

Gelegentlich: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Tremor

Selten: zerebrale Krampfanfälle, Dyskinesie

Nicht bekannt: Ohnmacht (Synkope)

Augenerkrankungen:

Selten: Akkommodationsstörungen, Verschwommensehen

Herzkrankungen:

Selten: Tachykardie
Nicht bekannt: Ventrikuläre Arrhythmien (z. B. Torsade de Pointes), QT-Intervallverlängerung (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen:

Selten: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr selten: Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Gelegentlich: Nausea

Selten: Obstipation, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: anormaler Leberfunktionstest

Nicht bekannt: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Pruritus, erythematöser Hautausschlag, makulopapulärer Hautausschlag, Urtikaria, Dermatitis

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, Angioneurotisches Ödem, fixes Arzneimittelexanthem, vermehrtes Schwitzen

Nicht bekannt: bullöse Erkrankungen (z.B. toxisch epidermale Nekrolyse, Pemphigoid)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Selten: Harnverhaltung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Malaise, Fieber

Untersuchungen:

Nicht bekannt: Gewichtszunahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Die nach einer erheblichen Überdosierung beobachteten Symptome stehen in erster Linie mit übermäßiger anticholinergem Belastung, ZNS Dämpfung oder paradoxer ZNS Stimulierung in Zusammenhang. Dazu zählen Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Fieber, Somnolenz, beeinträchtigter Pupillenreflex, Tremor, Verwirrung oder Halluzinationen. Diese Symptome können von einer Verminderung des Bewusstseinszustandes, Atemdepression, Krampfanfällen (Konvulsionen), Blutdruckabfall oder Herzarrhythmien einschließlich Bradykardie gefolgt sein und schließlich zu vertieftem Koma und Herz-Lungenversagen führen.

Atemwege, Atmung und Kreislauf müssen mittels laufender EKG-Kontrolle überwacht werden und eine ausreichende Sauerstoffversorgung muss sichergestellt sein. Die Überwachung von Herzfunktion und Blutdruck muss solange aufrechterhalten werden, bis der Patient mindestens 24 Stunden lang frei von Symptomen ist. Patienten mit verändertem Geisteszustand sollten auf eine gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel oder Alkohol überprüft werden und bei Bedarf Sauerstoff, Naloxon, Glukose und Thiamin erhalten.

Noradrenalin oder Metaraminol können bei Bedarf zur Stärkung von Gefäßtonus und Blutdruck eingesetzt werden. Adrenalin sollte nicht verwendet werden.

Brechwurzelsaft (*Uragoga ipecacuanha*) darf bei symptomatischen Patienten oder solchen, bei denen die Gefahr eines raschen Eintritts eines komatösen Zustandes oder von Krampfanfällen besteht, nicht angewendet werden, da dies zu einer Aspirationspneumonie führen könnte. Eine Magenspülung mit vorhergehender endotrachealer Intubation kann erfolgen, falls eine klinisch relevante orale Aufnahme stattgefunden hat. Aktivkohle kann im Magen belassen werden, es gibt aber nur wenige Daten, die ihre Wirksamkeit bestätigen.

Es ist fraglich, ob eine Hämodialyse oder Hämotherapie von therapeutischem Wert wäre.

Es gibt kein spezifisches Antidot.

Daten aus der Literatur zeigen, dass bei Vorliegen schwerer, lebensbedrohlicher und refraktärer anticholinergischer Effekte, die auf andere Mittel nicht ansprechen, eine therapeutische Versuchsdosis von Physostigmin hilfreich sein könnte. Physostigmin sollte nicht eingesetzt werden, nur um den Patienten wach zu halten. Falls gleichzeitig zyklische Antidepressiva eingenommen wurden, kann die Anwendung von Physostigmin Krampfanfälle oder refraktären Herzstillstand herbeiführen. Auch bei Patienten mit kardialen Erregungsleitungsstörungen sollte eine Anwendung von Physostigmin vermieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Anxiolytika, Diphenylmethan-Derivate, Hydroxyzin.
ATC-Code: N05BB01

Der Wirkstoff Hydroxyzindihydrochlorid ist ein Diphenylmethan-Derivat und chemisch nicht mit Phentiazinen, Reserpin, Meprobamat oder Benzodiazepinen verwandt.

Wirkmechanismus

Hydroxyzindihydrochlorid ist kein kortikal dämpfendes Mittel, sondern seine Wirkung dürfte vielmehr auf einer Unterdrückung der Aktivität in bestimmten wichtigen subkortikalen Arealen des ZNS beruhen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antihistaminische und bronchodilatatorische Wirkungen konnten experimentell nachgewiesen und klinisch bestätigt werden. Ein antiemetischer Effekt konnte sowohl im Apomorphin-Test als auch im Veriloid-Test nachgewiesen werden. Pharmakologische und klinische Studien zeigen, dass Hydroxyzin in therapeutischer Dosis die Magensekretion und die gastrische Azidität nicht erhöht und in den meisten Fällen eine leichte antisekretorische Aktivität zeigt. Bei gesunden erwachsenen Freiwilligen und bei Kindern konnte nach intradermalen Injektionen von Histamin oder Antigenen eine Verminderung von Hauteffloreszenzen und Hautrötungen nachgewiesen werden. Für Hydroxyzin konnte auch eine wirksame Linderung von Pruritus bei verschiedenen Formen von Urtikaria, Ekzemen und Dermatitis gezeigt werden.

Bei beeinträchtigter Leberfunktion kann die antihistaminische Wirkung einer Einzeldosis bis zu 96 Stunden nach der Einnahme anhalten.

EEG Aufzeichnungen bei gesunden Freiwilligen zeigen ein anxiolytisch-sedierendes Wirkprofil. Der anxiolytische Effekt bei Patienten konnte mittels verschiedener psychometrischer Tests bestätigt werden.

Polysomnographische Aufzeichnungen bei Patienten mit Angstzuständen und Schlaflosigkeit konnten eine Erhöhung der Gesamtschlafzeit, eine Reduktion der Gesamtzeit von nächtlichen Aufwachphasen und eine Reduktion der Schlaflatenz nach einer Einzeldosis oder nach mehrfacher täglicher Dosis von 50 mg bestätigen. Eine Verminderung der Muskelspannung konnte bei Patienten mit Angstzuständen mit einer täglichen Dosis von 3 x 50 mg nachgewiesen werden. Es wurden keine Gedächtnisstörungen beobachtet. Nach 4-wöchiger Behandlung von Patienten mit Angstzuständen zeigten sich keine Entzugszeichen oder -symptome.

Wirkungseintritt

Die antihistaminische Wirkung setzt mit oralen Darreichungsformen etwa nach 1 Stunde ein. Die sedierende Wirkung setzt mit oralen flüssigen Darreichungsformen nach 5-10 Minuten und mit Tabletten nach 30-45 Minuten ein.

Hydroxyzin besitzt auch spasmolytische und sympatholytische Wirkungen. Es zeigt eine schwache Affinität für Muscarin-Rezeptoren. Hydroxyzin zeigt auch eine leichte analgetische Wirkung.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydroxyzin wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel (C_{max}) wird ungefähr 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Nach oralen Einzeldosen von 25 mg und 50 mg bei Erwachsenen betragen die C_{max} Werte im typischen Fall 30 bzw. 70 ng/ml. Rate und Ausmaß der Exposition mit Hydroxyzin nach Gabe als Tablette oder als Sirup sind ähnlich. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe erhöhen sich die Konzentrationen um 30 %. Die orale Bioverfügbarkeit von Hydroxyzin gegenüber einer intramuskulären (i.m.) Verabreichung beträgt etwa 80 %. Nach einer intramuskulären Einzeldosis von 50 mg betragen die C_{max} Werte im typischen Fall 65 ng/ml.

Verteilung

Hydroxyzin wird weitläufig im Körper verteilt und zeigt im Allgemeinen in den Geweben eine stärkere Konzentration als im Plasma. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt bei Erwachsenen 7 bis 16 l/kg. Hydroxyzin tritt nach oraler Gabe in die Haut über. Die Hautkonzentrationen von Hydroxyzin sind sowohl nach einer Einzelgabe als auch nach Mehrfachgabe höher als die Serumkonzentrationen. Hydroxyzin passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke und führt so zu höheren Konzentrationen im Fötus als bei der Mutter.

Biotransformation

Hydroxyzin wird extensiv metabolisiert. Die Bildung des Hauptmetaboliten Cetirizin, einem Carboxylsäuremetaboliten (ca. 45 % der oralen Dosis), wird durch Alkoholdehydrogenase vermittelt. Dieser Metabolit besitzt eine signifikante antagonistische Wirkung an peripheren H1-Rezeptoren. Zu den weiteren festgestellten Metaboliten zählen ein N-dealkylierter Metabolit und ein O-dealkylierter Metabolit mit einer Plasmahalbwertszeit von 59 Stunden. Diese Metabolisierungsrouten werden im Wesentlichen durch CYP3A4/5 vermittelt.

Elimination

Die Halbwertszeit von Hydroxyzin bei Erwachsenen beträgt etwa 14 Stunden (Bereich: 7-20 Stunden). Die für mehrere Studien gemeinsam berechnete apparente Gesamtclearance beträgt 13 ml/min/kg. Nur 0,8 % der Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden. Der Hauptmetabolit Cetirizin wird hauptsächlich in unveränderter Form im Harn ausgeschieden (25 % bzw. 16 % einer oralen oder i.m. Dosis).

Spezifische Patientenpopulationen

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Hydroxyzin wurde bei 9 gesunden älteren Personen ($69,5 \pm 3,7$ Jahre) nach einer oralen Einzeldosis von 0,7 mg/kg untersucht. Die Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyzin war auf 29 Stunden verlängert und das apparente Verteilungsvolumen war auf 22,5 l/kg erhöht. Es wird empfohlen, bei älteren Patienten die Tagesdosis von Hydroxyzin zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Hydroxyzin wurde bei 12 pädiatrischen Patienten ($6,1 \pm 4,6$ Jahre; $22,0 \pm 12,0$ kg) nach einer oralen Einzeldosis von $0,7$ mg/kg untersucht. Die apparente Plasmaclearance betrug ungefähr das 2,5fache jener bei Erwachsenen. Die Halbwertszeit war kürzer als bei Erwachsenen und betrug etwa 4 Stunden bei den 1-jährigen Patienten und 11 Stunden bei den 14-jährigen Patienten. Die Dosis bei Kindern sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in der Folge einer primären biliären Zirrhose betrug die Gesamtkörperclearance ungefähr 66 % jener bei gesunden Probanden. Die Halbwertszeit war auf 37 Stunden erhöht und die Serumspiegel des Carboxyl-Metaboliten Cetirizin waren höher als bei jungen Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion sollte daher die tägliche Dosis oder die Dosishäufigkeit reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Hydroxyzin wurde bei 8 Personen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 24 ± 7 ml/min) untersucht. Die Exposition mit Hydroxyzin (AUC) war nicht signifikant verändert, aber die Exposition mit dem Carboxyl-Metaboliten Cetirizin war erhöht. Dieser Metabolit kann durch Hämodialyse nicht effizient entfernt werden. Um eine signifikante Akkumulation des Metaboliten Cetirizin nach mehrfacher Gabe von Hydroxyzin zu vermeiden, sollte daher bei Patienten mit Niereninsuffizienz die tägliche Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten ergaben, basierend auf üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential keinen Hinweis auf besondere Risiken für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid
Filmüberzug: Polyethylenglykol 400, Titandioxid (E 171), Hypromellose

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Thermogeformte PVC/Aluminium – Blisterstreifen.

Blisterpackungen zu 10, 20 und 50 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Pharma GmbH
Wienerbergstraße 11/12a
1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16161

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.10.1977
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

01.2023

Rezeptpflicht / Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig