

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

АТАРАКС®
(ATARAX®)

Склад:

діюча речовина: hydroxyzine;

1 таблетка містить гідроксизину гідрохлориду 25 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Опадрі® Y-1-700 (титану діоксид (E 171), гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 400).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Анксиолітики. Похідні дифенілметану.

Код АТС N05B B01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

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

Протипоказання.

Препарат протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до будь-якого з компонентів препарату, цетиризину, інших похідних піперазину, амінофіліну чи етилендіаміну. Протипоказаний також хворим на порфірію. Не рекомендується застосовувати Атаракс® у період вагітності і 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.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначається внутрішньо.

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: 50-200 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 свербіж: 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 свербіж:

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.

Від 6 років і старше: 1 мг/кг до 2,0 мг/кг на день у роздільному дозуванні.

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

Корекція дози

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

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

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

Пацієнтам з порушеннями функції печінки рекомендується знизити добову дозу на 33 %.

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

Побічні реакції.

Побічні ефекти в основному пов'язані з пригніченням ЦНС чи парадоксальним стимулюючим ефектом на ЦНС, антихолінергічною активністю чи реакцією гіперчутливості.

Наведені нижче побічні реакції, що відзначалися протягом застосування препарату, розподілені за частотою наступним чином: дуже часті (> 1/10); часті (> 1/100 до ≤ 1/10); нечасті (> 1/1000 до ≤ 1/100); рідкі (≥ 1/10000, ≤ 1/1000); дуже рідкі (< 1/10000); з невідомою частотою (не можуть бути оцінені з наявних даних).

Серцево-судинні порушення: рідкі – тахікардія, артеріальна гіпотензія.

Порушення з боку органа зору: рідкі – порушення акомодатції, нечіткий зір.

Шлунково-кишкові розлади: часті – сухість у роті; нечасті – нудота; рідкі – запор, блювання.

Загальні розлади: часті – втома; нечасті – загальна слабкість, пропасниця.

Порушення з боку імунної системи: рідкі – гіперчутливість; дуже рідкі – анафілактичний шок.

Дослідження: рідкі – зміни функціональних проб печінки.

Неврологічні розлади: дуже часті – сонливість; часті – головний біль, седация; нечасті – запаморочення, безсоння, тремор; рідкі – судоми, дискінезія.

Психічні розлади: нечасті – збудження, сплутана свідомість; рідкі – дезорієнтація, галюцинації.

Розлади з боку сечовидільної системи: рідкі – затримка сечовиділення.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідкі – бронхоспазм.

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

Передозування.

Проявом передозування препарату може бути виражена антихолінергічна дія, пригнічення чи 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 поглиблення 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.

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

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

Хворих з тяжкими симптомами передозування необхідно перевірити на наявність алкоголю чи інших лікарських препаратів. Їм призначається кисень, налоксон, глюкоза, 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 антидота немає. Застосування гемодіалізу чи гемоперфузії недоцільне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність препарату.

Гідроксизин проходить через плацентарний бар'єр, що веде до вищих концентрацій у плода порівняно з материнським організмом. На сьогодні немає релевантних епідеміологічних даних відносно впливу Атараксу® під час вагітності.

У новонароджених, матері яких отримували Атаракс® під час 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 ЦНС, неонатальні гіпоксичні стани або затримка сечі. Тому Атаракс® не слід застосовувати під час вагітності.

Атаракс® протипоказаний під час годування груддю. Якщо необхідне лікування Атараксом®, то годування груддю слід припинити.

Діти.

Застосування препарату у дітей детально описано в розділі ***Спосіб застосування та дози.*** З урахуванням лікарської форми препарат призначають дітям віком старше 3 років та з масою тіла більше 15 кг.

Особливості застосування.

Гідроксизин призначають 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.

Внаслідок наявності антихолінергічного ефекта 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, чи 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, чи які отримують протиаритмічні препарати. У пацієнтів з подовженням інтервалу QT, яке існувало до 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.

При необхідності проведення алергологічних тестів, прийом препарату необхідно припинити за 5 днів до досліджень.

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

Оскільки гідроксизин може впливати на увагу і швидкість психомоторних реакцій, хворих слід попереджати про це, та уникати керування автомобілем чи роботи з точними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми 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 підбирають індивідуально. Алкоголь також потенціює ефекти Атараксу®.

Слід уникати одночасного призначення з інгібіторами MAO і холіноблокаторами. Препарат перешкоджає пресорній дії адреналіну і протисудомній активності фенітоїну, а також перешкоджає дії бетагістину і препаратів-блокаторів холінестерази.

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 субстратами CYP2D6.

Атаракс® не має інгібуючого впливу в концентрації 100 мкмоль на ізоформи УДФ-глюкуронілтрансферази в мікосоммах печінки людини. Він інгібує ізоформи цитохрому P₄₅₀ 2C9, 2C19 та 3A4 при концентраціях вище пікових концентрацій у плазмі. Тому малоймовірно, 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 та ізоформи УДФ-глюкуронілтрансферази.

Гідроксизин метаболізується алкогольдегідрогеназою і CYP3A4/5, підвищення концентрації гідроксизину у крові можна очікувати, коли гідроксизин застосовується разом з препаратами – потужними інгібіторами даних ензимів. Проте, коли інгібується тільки один шлях метаболізму, інші шляхи можуть частково компенсувати це.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Гідроксизину дигідрохлорид не є депресантом кори головного мозку, але його дія може бути пов'язана з пригніченням активності в деяких ключових зонах субкортикальної області 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 в 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 × 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 анагетичну дію.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Гідроксизин швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) досягається приблизно через дві 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 один 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 в 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 H1-антагоніста. Інші ідентифіковані метаболіти включають

N-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 незмінену вигляді з сечею. Головний метаболіт, цетиризин, виводиться головним чином у незмінену вигляді з сечею (25 % гідроксизину, застосованого перорально).

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика гідроксизину досліджувалась у 9 здорових досліджуваних літнього віку ($69,5 \pm 3,7$ років) 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 літніх пацієнтів.

Діти

Фармакокінетика гідроксизину оцінювалась у 12 дітей ($6,1 \pm 4,6$ років; 22 ± 12 кг) після одного прийому 0,7 мг / кг перорально. Видимий кліренс плазми був приблизно в 2,5 рази 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 виявились 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 ± 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.

Фармацевтичні характеристики.

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

