

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atarax 10 mg, comprimés pelliculés
Atarax 25 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active:

Atarax 10 mg, comprimés pelliculés: hydroxyzine dichlorhydrate 10 mg
Atarax 25 mg, comprimés pelliculés: hydroxyzine dichlorhydrate 25 mg

Excipients à effet notoire:

Atarax 10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé de 10 mg contient 18.72 mg de lactose monohydrate

Atarax 25 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé de 25 mg contient 54.80 mg de lactose monohydrate

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Atarax 10 mg, comprimés pelliculés: comprimés pelliculés, blancs, ronds
Atarax 25 mg, comprimés pelliculés: comprimés pelliculés, blancs, oblongs avec une barre de cassure
Les comprimés de 25 mg peuvent être divisés en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'hydroxyzine est indiquée dans:

- le traitement symptomatique de l'anxiété chez l'adulte de plus de 18 ans,
- le traitement symptomatique du prurit chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Atarax doit être prise à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible.

Adultes

- Dans le traitement symptomatique de l'anxiété chez l'adulte de plus de 18 ans :

50 mg/jour en 3 administrations fractionnées de 12,5 / 12,5 / 25 mg. La prise d'une dose plus importante le soir est à la discrétion du prescripteur.

Dans les cas plus graves, des doses allant jusqu'à 100 mg/jour peuvent être utilisées. La dose quotidienne maximale est 100 mg par jour.

- Dans le traitement symptomatique du prurit chez l'adulte de plus de 18 ans:

Dose initiale de 25 mg avant le coucher, suivie si nécessaire de doses allant jusqu'à 25 mg 3 à 4 fois par jour.

Chez l'adulte, la dose quotidienne maximale est 100 mg par jour.

Population spécifique

Sujet âgé

Il est recommandé d'initier le traitement avec la moitié de la dose recommandée en raison d'un effet prolongé. La dose la plus faible possible doit être choisie lors du traitement chez le sujet âgé.

Chez le sujet âgé, la dose quotidienne maximale est 50 mg par jour (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Lorsqu'un effet momentané est souhaité, la posologie sera réduite de moitié. Il en sera de même chez les insuffisants rénaux.

La posologie doit être ajustée comme indiqué dans le tableau ci-après.

Adaptation posologique chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale.

Groupe	GFR (ml/min)	Pourcentage de la dose recommandée
Fonction rénale légèrement diminuée	60 - < 90	100 %
Fonction rénale modérément diminuée	30 - < 60	50 %
Fonction rénale sévèrement diminuée	< 30 ne nécessitant pas de traitement par dialyse	25 %
Insuffisance rénale en stade terminal (ESRD)	< 15 nécessitant un traitement par dialyse	25 % 3 fois par semaine

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, il est conseillé de réduire la dose de 33 % par rapport à la dose quotidienne recommandée.

Population pédiatrique

Les comprimés pelliculés d'Atarax ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 6 ans car ils peuvent ne pas être en mesure d'avaler les comprimés.

Dans le traitement symptomatique du prurit :

Chez l'adolescent et l'enfant de 6 ans et plus : 1 mg/kg/jour jusqu'à 2 mg/kg/jour en doses fractionnées.

Chez l'enfant jusqu'à 40 kg, la dose quotidienne maximale est 2 mg/kg/jour.

Chez l'enfant de plus de 6 ans et pesant plus que 40 kg, le dosage à considérer est le même que pour les adultes, c'est-à-dire une dose initiale de 25 mg avant le coucher, suivie si nécessaire de doses allant jusqu'à 25 mg 3 à 4 fois par jour.

La dose quotidienne maximale est 100 mg par jour.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à la cétirizine, à d'autres dérivés de la pipérazine, à l'aminophylline ou à l'éthylènediamine.
- Patients souffrant de porphyrie.
- Patients présentant un allongement acquis ou congénital connu de l'intervalle QT.
- Patients présentant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, incluant une pathologie cardiovasculaire connue, des troubles électrolytiques significatifs (hypokaliémie, hypomagnésémie), des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque, une bradycardie significative, et un traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptible d'induire des torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'hydroxyzine devrait être administré avec précaution aux patients à potentiel accru de convulsions.

A cause de son effet anticholinergique, l'hydroxyzine sera employée avec précaution chez les patients souffrant de glaucome, d'hypertrophie prostatique, d'obstruction urinaire, de diminution de la motilité intestinale, de myasthénie grave ou de démence.

Un ajustement de la posologie doit être envisagé en cas d'usage concomitant de dépresseurs du système nerveux central ou de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (voir rubrique 4.5).

L'usage simultané d'alcool et de l'hydroxyzine doit être évité (voir rubrique 4.5).

Allongement de l'espace QT

L'hydroxyzine est associée à un allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme. Lors de la surveillance post-marketing, des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes ont été rapportés chez des patients prenant de l'hydroxyzine. La plupart de ces patients présentaient d'autres facteurs de risque, des anomalies électrolytiques et la prise d'un traitement concomitant pouvant y avoir contribué (voir rubrique 4.8).

L'hydroxyzine doit être utilisée à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible.

Le traitement par hydroxyzine doit être interrompu en cas de survenue de signes ou de symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque et les patients doivent immédiatement consulter un médecin.

Les patients devront être informés de la nécessité de déclarer rapidement tout symptôme cardiaque.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées/immunologiques potentiellement létales comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ou l'œdème angioneurotique ont été rapportées lors de l'utilisation d'Atarax.

Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent être surveillés de près des réactions de la peau/immunologiques. Le risque maximal de survenue d'un SSJ, d'une NET, d'une PEAG ou d'un œdème angioneurotique s'observe au cours des premiers jours à semaines du traitement.

Si des symptômes ou des signes de SSJ, de NET, de PEAG ou de l'œdème angioneurotique (par ex. du rash cutané évolutif souvent douloureux avec des bulles ou des lésions muqueuses et parfois accompagné de fièvre) sont présents, le traitement par Atarax doit être arrêté et l'aide d'un professionnel de la santé est requise.

Lors du traitement d'un SSJ, d'une NET, d'une PEAG ou d'un œdème angioneurotique, les meilleurs résultats s'obtiennent avec un diagnostic et un traitement précoce ainsi qu'avec l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SSJ, une NET, une PEAG ou un œdème angioneurotique lors de l'utilisation d'Atarax, Atarax ne doit pas être réinstauré chez ce patient à aucun moment.

Sujet âgé

L'hydroxyzine n'est pas recommandée chez les patients âgés en raison de la diminution de l'élimination de l'hydroxyzine dans cette population par comparaison à la population adulte et du risque plus élevé d'effets indésirables (par ex. effets anticholinergiques) (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Il est recommandé d'initier le traitement avec la moitié de la dose recommandée en raison de l'effet prolongé (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique et/ou insuffisance rénale

Le dosage doit être réduit chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament

Atarax contient du lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Population pédiatrique

Les enfants jeunes sont plus susceptibles de développer des effets indésirables relatifs au système nerveux central (voir rubrique 4.8). Des convulsions ont été plus souvent rapportées chez l'enfant que chez l'adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

La co-administration d'hydroxyzine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou induisant des torsades de pointes comme par exemple des anti-arythmiques de classe IA (par ex. quinidine, disopyramide) et de classe III (par ex. amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains antipsychotiques (par ex. halopéridol), certains antidépresseurs (par ex. citalopram et escitalopram), certains antipaludéens (par ex. méfloquine et hydroxychloroquine), certains antibiotiques (par ex. érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine), certains antifongiques (par ex. pentamidine), certains médicaments gastro-intestinaux (par ex. prucalopride), certains anticancéreux (par ex. torémifène, vandétanib) et la méthadone, augmentent le risque d'arythmie cardiaque. Par conséquent, ces associations sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Médicaments susceptibles d'induire une bradycardie et une hypokaliémie.

La prudence s'impose quand l'hydroxyzine est administrée à des doses supérieures aux doses recommandées à des patients traités de façon concomitante par des médicaments qui entraînent des arythmies cardiaques: quinidine, lithium, thioridazine, antidépresseurs tricycliques, atropine...

L'action de l'hydroxyzine peut être potentialisée lors de la prise simultanée de médicaments possédant des propriétés dépressives sur le système nerveux central ou des propriétés anticholinergiques. Les doses devraient être adaptées individuellement.

L'alcool potentialise également les effets d'hydroxyzine.

La prise simultanée de l'hydroxyzine et d'IMAO doit être évitée.

En cas de traitement par les anticoagulants, il est prudent de contrôler l'hémostase en début de traitement.

L'hydroxyzine antagonise les effets de la bêta-histamine et des anticholinestérases.

Le traitement doit être arrêté au moins 5 jours avant d'effectuer des tests d'allergie ou un test de provocation bronchique à la métacholine pour éviter des effets sur les résultats de ces tests.

L'administration de l'hydroxyzine peut interférer avec la mesure des 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires.

L'hydroxyzine antagonise l'effet vasopresseur de l'adrénaline.
Chez le rat, l'hydroxyzine antagonise l'action anticonvulsivante de la phénytoïne.

La prise de cimétidine 600 mg 2 fois par jour a augmenté les concentrations en hydroxyzine de 36% et diminué de 20% les concentrations maximales de son métabolite cétirizine.

L'hydroxyzine est un inhibiteur du CYP2D6 (K_i: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) et peut provoquer à hautes doses des interactions médicamenteuses avec des substrats du CYP2D6 (métoprolol, propafénone, timolol, amitriptyline, clomipramine, désipramine, imipramine, paroxétine, halopéridol, rispéridone, thioridazine, aripiprazole, codéine, dextrométhorphane, duloxétine, flécaïnide, mexilétine, ondansétron, tamoxifène, tramadol, venlafaxine).

L'hydroxyzine n'a pas d'effet inhibiteur à 100 µM sur les isoformes de l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 et 1A6 dans les microsomes du foie humain. Il inhibe les isoformes 2C9/C10, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450 à des concentrations (IC₅₀: 103 à 140 µM; 46 à 52 µg/ml) bien supérieures aux concentrations plasmatiques maximales. Aussi, il est peu probable qu'hydroxyzine interfère avec le métabolisme des médicaments qui sont des substrats pour ces enzymes.

Le métabolite cétirizine à 100 µM n'a pas d'effet inhibiteur sur les cytochromes hépatiques humains P 450 (1A2, 2A6, 2C9/C10, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) ni sur les isoformes de l'UDP-glucuronyl transférase.

L'hydroxyzine est métabolisée par l'alcool déshydrogénase et le CYP3A4/5 et une augmentation de la concentration sanguine en hydroxyzine peut être attendue lorsque l'hydroxyzine est co-administrée avec des médicaments connus pour être de puissants inhibiteurs de ces enzymes (télithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et certains inhibiteurs de la protéase du VIH incluant atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir et tipranavir/ritonavir). Cependant, lorsqu'une seule voie métabolique est inhibée, l'autre voie peut partiellement compenser.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'hydroxyzine traverse la barrière placentaire menant à des concentrations fœtales plus élevées que les concentrations maternelles. Jusqu'à ce jour, aucune donnée épidémiologique pertinente n'existe sur l'exposition à l'hydroxyzine pendant la grossesse.

Pour ces raisons, l'hydroxyzine est contre-indiquée pendant la grossesse.

Travail et délivrance

Chez les nouveau-nés dont les mères avaient pris de l'hydroxyzine en fin de grossesse ou durant le travail, les effets suivants ont été observés immédiatement ou peu après la naissance : hypotonie, troubles du mouvement y compris troubles extrapyramidaux, mouvements cloniques, dépression du SNC, conditions néonatales hypoxiques ou rétention urinaire.

Allaitement

La cétirizine, le principal métabolite d'hydroxyzine, est excrété dans le lait maternel.

Bien qu'aucune étude formelle n'ait été faite sur l'excrétion de l'hydroxyzine dans le lait maternel, des effets indésirables graves ont été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une mère traitée.

Pour ces raisons, l'hydroxyzine est contre-indiquée pendant l'allaitement. L'allaitement doit être arrêté si le traitement avec l'hydroxyzine est nécessaire.

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles sur la fertilité chez l'être humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La prise d'hydroxyzine peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront en être avertis.

La prise d'hydroxyzine associée à de l'alcool ou à d'autres médicaments ayant une action dépressive sur le système nerveux doit être évitée car cela peut aggraver leurs effets.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont principalement liés à la dépression du système nerveux central ou à la stimulation paradoxale du système nerveux central, à l'activité anticholinergique, ou à des réactions d'hypersensibilité.

Le tableau ci-dessous fait apparaître les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables rapportés lors des études placebo contrôlées à un taux d'au moins 1% d'hydroxyzine et incluant 735 patients exposés à l'hydroxyzine jusqu'à 50 mg par jour et 630 patients sous placebo. Pour les effets indésirables rapportés lors des études cliniques, la fréquence est indiquée en pourcentage; pour les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation seule la catégorie de fréquence est mentionnée car il n'est pas possible d'estimer de façon fiable la fréquence de leur incidence dans la population à traiter.

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par système classe-organe de MedDRA et par fréquence estimée. La fréquence est définie de la façon suivante: très fréquent: ($\geq 1/10$); fréquent: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare: ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Certains effets indésirables ont été identifiés lors des études cliniques avec les fréquences mentionnées ci-dessous. Toutefois, certains effets indésirables ont été rapportés spontanément après la commercialisation. Une fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles. Par conséquent, ils sont classifiés comme 'Fréquence indéterminée'.

Effets indésirables (EI)	Fréquence (% des EI)
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Hypersensibilité	Rare

Choc anaphylactique	Très rare
<i>Affections psychiatriques</i>	
Agitation	Peu fréquent
Confusion	Peu fréquent
Désorientation	Rare
Hallucinations	Rare
<i>Affections du système nerveux</i>	
*Somnolence	Très fréquent (13,74)
*Maux de tête	Fréquent (1,63)
Sédation	Fréquent
Étourdissement	Peu fréquent
Insomnie	Peu fréquent
Tremblements	Peu fréquent
Convulsion	Rare
Dyskinésie	Rare
Perte de conscience (syncope)	Fréquence indéterminée
<i>Affections oculaires</i>	
Trouble de l'accommodation	Rare
Vue trouble	Rare
<i>Affections cardiaques</i>	
Tachycardie	Rare
Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
Arythmies ventriculaires (par exemple, torsade de pointes)	Fréquence indéterminée
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Bronchospasme	Très rare
<i>Affections vasculaires</i>	
Hypotension	Rare
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Bouche sèche	Fréquent (1,22)
Nausées	Peu fréquent
Constipation	Rare
Vomissement	Rare
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Hépatite	Fréquence indéterminée

Tests anormaux de la fonction hépatique	Rare
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Prurit	Rare
Éruption érythémateuse	Rare
Éruption maculo-papulaire	Rare
Urticaire	Rare
Dermatite	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare
Érythème multiforme	Très rare
Affections bulleuses (p.ex. nécrolyse épidermique toxique, pemphigoïde)	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Très rare
Œdème angioneurotique	Très rare
Érythème pigmenté fixe	Très rare
Hypersudation	Très rare
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Rétention urinaire	Rare
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fatigue	Fréquent (1,36)
Malaise	Peu fréquent
Fièvre	Peu fréquent
<i>Investigations</i>	
Prise de poids	Fréquence indéterminée

Description des effets indésirables sélectionnés :

Les effets indésirables suivants ont été observés avec la cétirizine, le métabolite principal de l'hydroxyzine: thrombocytopénie, agression, dépression, tic, dystonie, paresthésie, crises oculogyres, diarrhée, dysurie, énurésie, asthénie, œdème et prise de poids peuvent potentiellement se produire avec l'hydroxyzine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes observés après un surdosage important sont essentiellement associés à une charge anticholinergique excessive, une dépression du SNC ou une stimulation paradoxale du SNC. Les symptômes consistent en nausées, vomissement, tachycardie, fièvre, somnolence, réflexe pupillaire altéré, tremblements, confusion ou hallucinations. Ils peuvent être suivis par une diminution de la conscience, une dépression respiratoire, des convulsions, de l'hypotension ou de l'arythmie cardiaque y compris la bradycardie. Un coma plus profond et un collapsus cardiorespiratoire peuvent s'ensuivre.

Traitement

Une attention particulière sera portée à l'état des voies aériennes, aux fonctions respiratoires et circulatoires. Un électrocardiogramme sera enregistré en continu et un apport adéquat en oxygène doit être disponible. La surveillance de la fonction cardiaque et de la pression sanguine sera maintenue jusqu'à disparition complète des symptômes pendant 24 heures.

Chez les patients présentant une altération de leur état mental, il faudra tenir compte de l'administration simultanée d'autres médicaments ou d'alcool. L'administration d'oxygène, de naloxone, de glucose et de thiamine doit être envisagée si cela s'avère nécessaire.

La norépinéphrine et le métaraminol seront utilisés en cas d'hypotension. L'épinéphrine ne sera pas utilisée.

Le sirop d'ipéca ne sera pas administré chez les patients symptomatiques ou chez ceux qui pourraient rapidement devenir émués, comateux ou présenter des convulsions étant donné que cela peut conduire à une pneumonie de déglutition. Un lavage gastrique avec intubation endotrachéale préalable peut être réalisé si une ingestion cliniquement significative a eu lieu. Le charbon activé peut être placé dans l'estomac mais les données sont insuffisantes pour en attester l'efficacité. Il est peu probable que l'hémodialyse ou l'hémoperfusion soient efficaces. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

La littérature mentionne qu'en présence d'effets anticholinergiques graves, mettant la vie en danger, difficiles à traiter et ne répondant pas à d'autres agents, une dose d'essai thérapeutique de physostigmine pourrait être utile. La physostigmine ne doit pas être utilisée pour uniquement maintenir le patient éveillé. Si des antidépresseurs tricycliques ont été ingérés simultanément, l'administration de physostigmine peut entraîner des convulsions et un arrêt cardiaque intraitable. La physostigmine doit être évitée chez les patients présentant des anomalies de la conduction cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : L'hydroxyzine est un psycholeptique et un agent anxiolytique, Code ATC : N05B B01.

La substance active, l'hydroxyzine dichlorhydrate, est un dérivé diphénylméthane, chimiquement non apparenté aux phénothiazines, à la réserpine, au méprobamate et aux benzodiazépines.

Mécanisme d'action

L'hydroxyzine n'est pas un déprimeur cortical mais son action pourrait être due à une suppression de l'activité dans certaines régions clés sous-corticales du système nerveux central.

Effets pharmacodynamiques

Des effets antihistaminiques et bronchodilatateurs ont été démontrés expérimentalement et confirmés cliniquement. Un effet antiémétique a été observé tant lors du test à l'apomorphine que du test au veriloid.

Les études pharmacologiques et cliniques ont montré que l'hydroxyzine, à des doses thérapeutiques, n'augmente pas la sécrétion gastrique ou l'acidité et possède, le plus souvent, une légère activité antisécrétoire. Une réduction de la boule d'œdème et de l'érythème a été montrée chez le volontaire adulte sain et chez l'enfant après injections intradermiques d'histamine ou d'antigènes. L'hydroxyzine s'est également montrée efficace pour soulager le prurit dans différentes formes d'urticaire, d'eczéma et de dermatite.

En présence d'une insuffisance hépatique, l'effet antihistaminique d'une dose unique peut se prolonger jusqu'à 96 heures après la prise.

Les enregistrements EEG chez des volontaires sains montrent un profil anxiolytico-sédatif. L'effet anxiolytique a été confirmé chez les patients par l'utilisation de différents tests psychométriques classiques.

Les enregistrements polysomnographiques chez le patient insomniaque et anxieux ont mis en évidence une augmentation du temps total de sommeil, une réduction du temps total de réveils nocturnes et une réduction de la latence de sommeil après administration unique et répétée de doses journalières de 50 mg. Une diminution de la tension musculaire a été démontrée chez les patients anxieux après une dose journalière de 3 x 50 mg. Aucune déficience de la mémoire n'a été constatée. Aucun signe de sevrage ou de symptômes n'a été observé après un traitement de 4 semaines chez le patient anxieux.

Délai d'action

Les effets antihistaminiques commencent approximativement 1 heure après la prise de formes orales. L'effet sédatif se manifeste 30 à 45 minutes après la prise orale de comprimés.

L'hydroxyzine possède aussi des effets spasmolytiques et sympatholytiques et a une faible affinité pour les récepteurs muscariniques. L'hydroxyzine montre une légère activité analgésique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'hydroxyzine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes approximativement 2 heures après administration orale. Après des doses orales uniques de 25 et 50 mg chez l'adulte, les C_{max} sont de respectivement 30 et 70 ng/ml. Après administration répétée une fois par jour, les concentrations augmentent de 30%. La biodisponibilité orale de l'hydroxyzine par rapport à l'administration intramusculaire est de 80%. Après une dose IM unique de 50 mg, le C_{max} est de 65 ng/ml.

Distribution

L'hydroxyzine est largement distribuée dans le corps et généralement plus concentrée dans les tissus que dans le plasma. Le volume apparent de distribution est de 7 à 16 l/kg chez l'adulte. L'hydroxyzine pénètre dans la peau après administration orale. Les concentrations au niveau de la peau sont plus élevées que les concentrations sériques après administration unique et multiple. L'hydroxyzine traverse les barrières hémato-encéphaliques et placentaires menant à des concentrations fœtales plus élevées que les concentrations maternelles.

Biotransformation

L'hydroxyzine est fortement métabolisée. Le métabolite principal, la cétirizine, un métabolite acide carboxylique (environ 45% de la dose orale), est formé par l'intermédiaire de l'alcool déshydrogénase. Ce métabolite possède des propriétés antagonistes significatives des récepteurs périphériques H_1 . Les autres métabolites identifiés incluent un métabolite N-déalkylé ainsi qu'un métabolite O-déalkylé avec une demi-vie plasmatique de 59 heures. Le CYP3A4/5 intervient principalement dans ces voies métaboliques.

Élimination

La demi-vie de l'hydroxyzine chez l'adulte est d'environ 14 heures (limites: 7-20 heures). La clairance corporelle totale apparente calculée lors des études est de 13 ml/min/kg. Seulement 0.8% de la dose est excrété inchangé via les urines. Le métabolite principal, la cétirizine, est excrété inchangé dans les urines (respectivement 25% et 16% d'une dose orale et I.M. d'hydroxyzine).

Sujet âgé

La pharmacocinétique de l'hydroxyzine a été étudiée chez 9 patients âgés sains ($69,5 \pm 3,7$ ans) après dose orale unique de 0,7 mg/kg. La demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est prolongée jusqu'à 29 heures et le volume apparent de distribution est augmenté à 22,5 l/kg. Il est recommandé de diminuer la dose journalière de l'hydroxyzine chez les patients âgés (cfr rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'hydroxyzine a été évaluée chez 12 patients pédiatriques ($6,1 \pm 4,6$ ans, $22,0 \pm 12,0$ kg) après dose orale unique de 0,7 mg/kg. La clairance plasmatique apparente est approximativement 2,5 fois celle de l'adulte. La demi-vie est plus courte que chez l'adulte. Elle est d'environ 4 heures chez le patient de 1 an et de 11 heures chez le patient de 14 ans. Il est recommandé d'adapter le dosage pour la population pédiatrique (cfr rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique secondaire à une cirrhose biliaire primitive, la clairance corporelle totale est d'approximativement 66% celle des sujets normaux. La demi-vie est augmentée jusqu'à 37 heures et les concentrations sériques du métabolite carboxylique, la cétirizine, sont plus élevées que chez les patients jeunes avec une fonction hépatique normale. La dose journalière ou la fréquence d'administration doit être réduite chez ces patients (cfr rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'hydroxyzine a été évaluée chez 8 patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance à la créatinine: 24 ± 7 ml/min.). L'importance de l'exposition à l'hydroxyzine (AUC) n'est pas altérée de façon pertinente alors que celle du métabolite carboxylique, la cétirizine, est accrue. Ce métabolite n'est pas éliminé efficacement par hémodialyse. Afin d'éviter toute accumulation importante de cétirizine après administration répétée d'hydroxyzine, la dose journalière d'hydroxyzine doit être réduite chez les insuffisants rénaux (cfr rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, autre que les effets mentionnés dans les autres rubriques du RCP. La tératogénéicité due au métabolite norchlorcyclizine a été remarquée chez le rongeur à des doses d'hydroxyzine beaucoup plus élevées que celles proposées pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

Dans les fibres de Purkinje de chien isolées, l'hydroxyzine à 3 μ M a augmenté la durée du potentiel d'action, ce qui suggère une interaction avec les canaux potassiques impliqués dans la phase de repolarisation. A une concentration plus élevée, 30 μ M, il y a eu une nette diminution de la durée du potentiel d'action, ce qui suggère une interaction possible avec les courants calciques et/ou sodiques. L'hydroxyzine a produit une inhibition du courant potassique (I_{Kr}) dans les canaux humains codés par le gène éther-a-go-go (hERG) exprimés dans les cellules de mammifères, avec une CI_{50} de 0,62 μ M, concentration 10 et 60 fois plus élevée que les concentrations thérapeutiques. De plus, les concentrations en hydroxyzine requises pour produire des effets sur l'électrophysiologie du cœur sont 10 à 100 fois plus élevées que les concentrations nécessaires pour inhiber les récepteurs H_1 et 5-HT₂. Chez les chiens conscients libres surveillés par téléométrie, l'hydroxyzine et ses énantiomères ont produit des profils cardiovasculaires similaires, bien qu'avec quelques différences mineures. Dans une première étude de téléométrie chez le chien, l'hydroxyzine (21 mg/kg per os) a légèrement augmenté la fréquence cardiaque et raccourci les intervalles PR et QT. Il n'y a pas eu d'effet sur les intervalles QRS et QTc, et, par conséquent, aux doses thérapeutiques normales, ces légères modifications sont peu susceptibles d'avoir une répercussion clinique. Des effets similaires sur la fréquence cardiaque et l'intervalle PR ont été observés dans une deuxième étude de téléométrie chez le chien, où l'absence d'effets de l'hydroxyzine sur l'intervalle QTc a été confirmée à une dose orale unique de 36 mg/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Atarax 10 mg, comprimés pelliculés :

Noyau : Amidon de maïs

Calcium stéarate
Lactose monohydrate
Polyvidone
Talc (E553b)

Enrobage : Composé de:

Copolymère basique de butylméthacrylate
Laurylsulfate de sodium
Dioxyde de silicium (E551)
Acide stéarique (E570)
Talc (E553b)

Atarax 25 mg, comprimés pelliculés :

Noyau : Silice colloïdale anhydre

Cellulose microcristalline
Lactose monohydrate
Magnésium stéarate

Enrobage : Opadry Y-1-7000 obduct.:

Dioxyde de titane
Hydroxypropylméthylcellulose
Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15°C à 25°C). Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur.

Ce médicament doit être conservé dans l'emballage extérieur à cause de la sensibilité de l'hydroxyzine dichlorhydrate à la lumière.

Ne pas utiliser Atarax après la date de péremption mentionnée sur l'emballage après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Atarax 10 mg, comprimés pelliculés : boîte de 25 comprimés sous plaquettes PVC/Aluminium.
Atarax 25 mg, comprimés pelliculés : boîte de 25 et 50 comprimés sous plaquettes PVC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Atarax 10 mg, comprimés pelliculés :
BE : BE045087
LU : 2010010668

- 0008902 : 25 comprimés pelliculés

Atarax 25 mg, comprimés pelliculés :
BE : BE045096
LU : 2010010669

- 0008883 : 25 comprimés pelliculés
- 0008897 : 50 comprimés pelliculés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 mai 1961
Date de dernier renouvellement : 18 juillet 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2024.