

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
3 mai 2017

### *hydroxyzine (chlorhydrate)*

#### ATARAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 300813 7 2)

#### ATARAX 2mg/ml, sirop

F/200ml + seringue (CIP : 34009 300814 3 3)

Laboratoire UCB PHARMA

Code ATC	N05BB01 (Anxiolytique)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b>ATARAX 25 mg, comprimé et ATARAX mg/ml, sirop :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Manifestations mineures de l'anxiété,</b></li> <li>- <b>Prémédication à l'anesthésie générale,</b></li> <li>- <b>Traitement symptomatique de l'urticaire.</b></li> <li>- <b>Chez l'enfant de plus de 3 ans, traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules. »</b></li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 16/08/1988  Extension d'AMM (30/08/2006) : <u>Forme sirop</u> : Chez l'enfant de plus de 3 ans, traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules. <u>Forme comprimé</u> : Chez l'enfant de plus de 6 ans, traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules.  Rectificatifs d'AMM : 09/11/2015 (rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8) ; 19/05/2017 (rubrique 4.1)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 12 semaines. Le traitement des troubles de l'endormissement ne peut dépasser 2 semaines.	
Classement ATC	N N05 N05B N05BB N05BB01	Système nerveux Psycholéptiques Anxiolytiques Dérivés de diphenylméthane Hydroxyzine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2011. ATARAX 25 mg, comprimé est générique.

Les spécialités suivantes ont été radiées le 3 janvier 2014 :

- ATARAX 100 mg, comprimé pelliculé sécable B/30 (CIP : 34009 300812 0 4)
- ATARAX 100mg/2ml, solution injectable B/6 ampoules (CIP : 34009 300811 4 3). Le générique HYDROXYZINE RENAUDIN 100 mg/2 ml, solution injectable, B/10 est inscrit aux collectivités. (Manifestations mineures de l'anxiété, prémédication à l'anesthésie générale)

Lors de l'avis de renouvellement d'inscription du 17 janvier 2007 :

Le SMR avait été qualifié d'important pour ATARAX<sup>®</sup> 25 et 100 mg, comprimés et ATARAX 2 mg/ml sirop, et de faible pour ATARAX<sup>®</sup>, solution injectable dans les manifestations mineures de l'anxiété. Il avait été qualifié de modéré pour ATARAX<sup>®</sup> 25 et 100 mg, comprimés et ATARAX<sup>®</sup>, sirop dans le traitement symptomatique de l'urticaire.

En prémédication à l'anesthésie générale, le SMR de ces spécialités avait été qualifié d'important.

Le 9 mai 2007, le SMR des spécialités ATARAX 2 mg/ml, sirop et d'ATARAX 25 mg, comprimé, a été qualifié de faible dans l'extension d'indication chez l'enfant de plus de 3 ans « traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules. »

En mai 2014, au vu de nouvelles données expérimentales et de pharmacovigilance suggérant un risque potentiel d'altérations de l'activité électrique cardiaque et d'arythmies avec l'hydroxyzine, une réévaluation du rapport bénéfice risque, européenne, sur la base des données disponibles concernant ce risque a été entreprise par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) à la demande de la Hongrie (Article 31 of Directive 2001/83/EC).

Après évaluation des données disponibles et sollicitation de groupes d'experts en pédiatrie et en gériatrie, le PRAC a exprimé à l'unanimité en février 2015 la nécessité de modifier l'information présente dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin de garantir un rapport bénéfice/risque favorable pour les spécialités contenant de l'hydroxyzine.

Le PRAC a recommandé les restrictions d'utilisation suivantes :

- Contre-indication chez les patients ayant un QT long congénital ou acquis connu et chez les patients à risque d'allongement du QT : pathologie cardiovasculaire, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), antécédents familiaux de mort subite de cause cardiaque, bradycardie et traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptibles d'induire des torsades de pointes.
- Le traitement par hydroxyzine doit être réalisé à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte.
- La dose maximale chez l'adulte doit être diminuée à 100 mg par jour.
- La dose maximale chez l'enfant doit être de 2 mg / kg / jour jusqu'à 40 kg.
- Non recommandation d'utilisation chez le sujet âgé du fait en particulier des risques liés aux effets anticholinergiques. Si le traitement est estimé nécessaire, la dose maximale sera de 50 mg par jour.
- L'hydroxyzine doit être utilisée avec précaution chez les patients également traités par des médicaments pouvant induire une bradycardie ou une hypokaliémie ainsi que par des médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'alcool déshydrogénase (risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxyzine).

En France, l'hydroxyzine était déjà contre-indiquée chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et des mises en garde existaient chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT.

En mars 2015, le CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human) a adopté par consensus les mesures du PRAC, qui devaient être intégrées par les états membres concernés.<sup>1</sup>

Une variation de type IB (catégorie n° C.I.6.b) dont la France est l'état membre de référence a été déposée par UCB en Europe en novembre 2015 (procédure de worksharing n° FR/H/xxxx/WS/49). Cette variation était une demande de retrait des indications suivantes :

- prémédication à l'anesthésie générale,
- traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules, chez l'enfant
- manifestations mineures de l'anxiété chez l'enfant.

Le rapport final d'évaluation du 8 février 2017, mentionne que seule la suppression de l'indication « manifestations mineures de l'anxiété chez l'enfant » est acceptée ; le rectificatif de l'AMM a été approuvé le 17 mai 2017.

---

<sup>1</sup> ANSM. Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'hydroxyzine. Disponible en ligne : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Reevaluation-des-medicaments-a-base-d-hydroxyzine-et-des-medicaments-a-base-de-codeine-utilises-chez-l-enfant-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-fevrier-2015-Point-d-information>

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« ATARAX 25 et 100 mg, comprimés et ATARAX sirop :

- Manifestations mineures de l'anxiété,
- Prémédication à l'anesthésie générale,
- Traitement symptomatique de l'urticaire.

ATARAX solution injectable :

- Manifestations mineures de l'anxiété,
- Prémédication à l'anesthésie générale.

ATARAX 25 mg, comprimé et ATARAX 2 mg/ml, sirop

Chez l'enfant de plus de 3 ans, traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité.

#### 4.1.1 Prémédication à l'anesthésie générale

Les publications de deux études ont été fournies :

- une étude<sup>2</sup> randomisée, simple aveugle a évalué l'efficacité de l'hydrate de chloral, de l'association hydrate de chloral/prométhazine et de l'association hydrate de chloral/hydroxyzine dans la sédation avant électroencéphalogramme chez 19 enfants âgés de 1 à 7 ans.
- une étude<sup>3</sup> randomisée, double-aveugle a évalué l'efficacité du midazolam versus l'association imidazolam/hydroxyzine avant anesthésie générale et bloc péridural chez 84 enfants âgés de 1 à 7 ans.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

#### 4.1.2 Urticaire

Une méta-analyse<sup>4</sup> a évalué l'efficacité de différents antihistaminiques H1 dans la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée.

---

<sup>2</sup> Fallah R, Alaei A, Akhavan K.S et al. Chloral hydrate, chloral hydrate-promethazine and chloral hydrate-hydroxyzine efficacy in electroencephalography sedation. Indian J Pediatr. 2004;81(6)(6):541-6.

<sup>3</sup> Koner O, Ture H, Mercan A et al. Effects of hydroxyzine-midazolam premedication on sevoflurane-induced paediatric emergence agitation: a prospective randomised clinical trial. Eur J Anaesthesiol. 2011;28(9):640-5.

<sup>4</sup> Sharma M, Bennett C, Cohen SN et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. Cochrane Database Syst Rev. 2014;14:11.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : PSUR couvrant la période du 01/01/2009 au 01/11/2014 et PSUR pédiatrique couvrant la période du 01/09/2015 au 29/02/2016.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : Rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 (cf. tableau en annexe)

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobil annuel hiver 2016), les spécialités ATARAX ont fait l'objet de 1 599 797 prescriptions : trouble anxieux sans précision (16,6%), épisode dépressif sans précision (9,3%), anxiété généralisée (5,3%), trouble anxieux et dépressif (4,4%).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prémédication à l'anesthésie générale<sup>5,6</sup>, l'urticaire<sup>7,8,9</sup>, l'anxiété<sup>10,11,12</sup> et les troubles du sommeil<sup>13,14</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription du 17/01/2007 et la dernière évaluation par la Commission du 9 mai 2007, la place d'ATARAX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>5</sup> Raucoules-Aimé M, Boussofara M. Médicaments de la prémédication. EMC - Anesthésie-Réanimation 2013;36-375-A-20.

<sup>6</sup> Dureuil B. La prémédication en 2015 chez l'adulte. Le Congrès Médecins. Conférence d'essentiel. SFAR 2015.

<sup>7</sup> Soria A, Francès C. Urticaria : diagnosis and treatment. Rev Med Interne. 2014;35(9):586-94.

<sup>8</sup> Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAAC/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69(7):868-887.

<sup>9</sup> Powell R.J, Leech S. C, Till S et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clinical & Experimental Allergy, 2015; 45 (3):547-65.

<sup>10</sup> Bandelow B, Sher L, Bunevicius R et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatr Clinical Practice. 2012;16:77-84.

<sup>11</sup> Katzman M.A , Bleau P, Blier P et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014, 14(Suppl 1):S1.

<sup>12</sup> Baldwin D.S, Anderson I.M, Nutt D.J et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014;28:403-39.

<sup>13</sup> SFTG [Société de formation thérapeutique du généraliste]. HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Décembre 2006. www.has-sante.fr

<sup>14</sup> HAS. Recommandations sur les modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. 2007. www.has-sante.fr

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 17/01/2007 et 09/05/2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Manifestations mineures de l'anxiété

- ▮ Les manifestations mineures de l'anxiété ont un impact sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie des patients. Elles peuvent devenir chroniques et source de complications personnelles et sociales.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant un rapport bénéfice/risque à court terme plus favorable dans cette indication.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ATARAX 25 mg, comprimé et ATARAX 2 mg/ml, sirop reste important dans l'indication.**

#### 5.1.2 Prémédication à l'anesthésie générale

- ▮ La prémédication à l'anesthésie générale vise à induire une sédation pour calmer l'anxiété ressentie avant une intervention est une réaction naturelle d'adaptation et de défense vis-à-vis d'une situation hostile. La prescription de ces agents doit être raisonnée en fonction des bénéfices attendus et des possibles risques associés.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique ou préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ATARAX 25 mg, comprimé et ATARAX 2 mg/ml, sirop reste important en prémédication à l'anesthésie générale.**

#### 5.1.3 Urticaire

- ▮ L'urticaire aiguë est une maladie fréquente et bénigne qui peut cependant évoluer, dans sa forme chronique, vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ATARAX 25 mg, comprimé et ATARAX 2 mg/ml, sirop reste modéré dans le traitement symptomatique de l'urticaire.**

#### 5.1.4 Troubles de l'endormissement

- ▶ Les troubles de l'endormissement n'entraînent, en règle générale, ni complications graves, ni handicap, mais peuvent par leur caractère persistant entraîner une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu chez l'enfant par ATARAX 25 mg, comprimé et ATARAX 2 mg/ml, sirop reste faible dans les troubles de l'endormissement.**

## 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

**▶ Taux de remboursement proposé : 65 %**

**▶ Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Le traitement des troubles de l'endormissement ne peut dépasser 2 semaines. De ce fait la commission de la Transparence souhaite que de nouveaux conditionnements, plus adaptés, des spécialités ATARAX 2 mg/ml (flacon 200 ml) et ATARAX 25 mg comprimés sécables (boîte de 30 comprimés), soient disponibles afin de respecter leur bon usage.

### **Atarax 25 mg, comprimé pelliculé sécable** **Atarax 25 mg, sirop**

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).  
Voie orale.

#### **Posologie**

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

#### **Adultes**

- Manifestations mineures de l'anxiété : la dose moyenne est 50 à 100 mg par jour.
- Urticaire : la dose moyenne est 50 à 100 mg par jour.
- Prémédication à l'anesthésie générale : 100 mg chez l'adulte.

Chez l'adulte, la dose maximale journalière est 100 mg.

#### **Sujet âgé :**

La dose maximale journalière est 50 mg (voir rubrique 4.4).

#### **Insuffisant hépatique ou rénal sévère :**

Il est recommandé de diminuer la posologie de moitié.

#### **Population pédiatrique**

- Dans les insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 6 ans : La posologie proposée à titre indicatif est 1 mg/kg/jour, et le traitement sera de courte durée (2 semaines au maximum).
- Dans les autres indications chez l'enfant de 6 ans à 15 ans : La dose recommandée est 1 mg/kg/jour.

Ces doses peuvent être réduites de moitié lorsque seul un effet momentané est souhaité.

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

Chez l'enfant de plus de 40 kg, la dose maximale journalière est 100 mg.

#### **4.3. Contre-indications**

• Hypersensibilité connue à l'un des constituants du médicament, à l'un de ses métabolites, à un autre dérivé de la pipérazine, à l'aminophylline, ou à l'éthylène diamine.

• Liées à l'effet anticholinergique :

- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire lié à un trouble uréthro-prostatique.

• 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).



## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### **Mises en garde spéciales**

#### Effets cardiovasculaires

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.

#### Sujets âgés

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 convient de déconseiller aux patients l'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement.

Dans le traitement des insomnies d'endormissement chez l'enfant :

- L'hydroxyzine ne constitue pas un traitement adapté pour les insomnies de cause neurologique, certaines insomnies d'origine organique (syndrome d'apnées obstructives du sommeil - SAOS - de l'enfant, reflux gastro-œsophagien - RGO -, infection ORL, ...), et les insomnies d'origine psychiatrique.

- En cas de troubles de la vigilance le matin suivant une prise, le traitement par hydroxyzine devra être interrompu.

- En l'absence de réponse thérapeutique au traitement médicamenteux bien conduit, un avis spécialisé est recommandé.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance **au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares)**.

### **Précautions d'emploi**

L'hydroxyzine ne constitue pas un traitement adapté pour les insomnies de cause neurologique, certaines insomnies d'origine organique (cf. Mises en garde), et les insomnies d'origine psychiatrique. Les principaux signes cliniques suivants, évocateurs d'une cause organique, seront donc recherchés avant toute prescription d'hydroxyzine chez un enfant présentant des troubles du sommeil :

- ronflement sonore, troubles alimentaires, régurgitations anormales,
- éveils nocturnes prolongés (supérieurs à 15 minutes), ou éveils apparaissant dès la première partie de la nuit, sommeil agité entre les éveils, pleurs inconsolables,
- fatigue diurne, siestes inopinées, activité excessive, ou troubles du comportement,
- retard staturo-pondéral ou cassure de la courbe de poids, ou examen neurologique ou psychomoteur anormal.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence :

- chez les jeunes enfants, qui sont plus particulièrement sensibles aux effets sur le système nerveux central (notamment convulsions),
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation (voir rubrique 4.2),
- ~~chez les patients âgés en raison d'une part d'un allongement de la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine (voir rubrique 4.2) et d'autre part en raison des effets anticholinergiques.~~

Par ailleurs, l'administration d'ATARAX est déconseillée chez les patients présentant des troubles cognitifs ou un syndrome confusionnel, en raison du risque d'aggravation lié aux propriétés pharmacodynamiques du produit.

En raison de ses potentiels effets anticholinergiques, l'hydroxyzine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de glaucome, de rétention urinaire, de diminution de la motilité gastro-intestinale, de myasthénie grave, ou de démence.

Le traitement doit être interrompu au moins 5 jours (7 jours chez le sujet âgé) avant la réalisation d'un test allergique ou d'un test de provocation bronchique à la méthacholine, afin d'éviter un effet sur le résultat du test.

#### 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 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), certains antibiotiques (par ex. érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine), certains antifongiques (par ex. pentamidine), certains médicaments gastro-intestinaux (par ex. prucalopride), certains anticancéreux (par ex. toremifène, vandetanib) et la méthadone, augmentent le risque d'arythmie cardiaque. Par conséquent, ces associations sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

##### **Associations déconseillées**

###### **+ Alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

##### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Médicaments susceptibles d'induire une bradycardie et une hypokaliémie.

L'hydroxyzine est métabolisée par l'alcool déshydrogénase et les 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.

##### **Associations à prendre en compte**

###### **+ Autres déprimeurs du système nerveux central**

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; barbituriques ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

###### **+ Atropine et autres substances atropiniques**

Antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques.

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables d'ATARAX sont principalement liés à son action sur le système nerveux central, à ses effets anticholinergiques et aux réactions d'hypersensibilité qu'il peut provoquer.

Lors d'études contrôlées versus placebo, les événements indésirables, quelle qu'en soit l'imputabilité, dont la fréquence était supérieure ou égale à 1% au cours du traitement *per os* par l'hydroxyzine ont été les suivants :

Evénements indésirables	% de patients	
	Hydroxyzine (N = 735)	Placebo (N = 630)
Somnolence	13,7	2,7
Céphalées	1,6	1,9
Fatigue	1,364 1,4	0,63 0,6
Sécheresse buccale	1,22 1,2	0,63 0,6

Les effets indésirables rapportés depuis sa commercialisation sont :

### **Réactions cutanées**

- érythème, prurit, eczéma ; très rarement : érythème pigmenté fixe, **pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, toxidermies bulleuses incluant syndromes de Stevens Johnson et/ou syndrome de Lyell.**

### **Manifestations allergiques**

- urticaire ; plus rarement bronchospasme, œdème de Quincke, réaction anaphylactoïde.

### **Effets psychiatriques**

- confusion, plus rarement excitation, hallucinations, désorientation.

### **Effets neurologiques**

- ~~semnolence~~, plus rarement convulsions, dyskinesies, tremblements, vertiges, insomnie.

### **Effets ophtalmologiques**

- troubles de l'accommodation.

### **Effets cardiovasculaires**

- tachycardie, hypotension, **fréquence indéterminée : arythmies ventriculaires (par ex. torsade de pointes), allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).**

### **Affections hépatobiliaires**

- **fréquence indéterminée : hépatite, augmentation des enzymes hépatiques : transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT et de la bilirubine**

### **Effets gastro-intestinaux**

- ~~sécheresse buccale~~, constipation.

### **Effets urologiques**

- rétention urinaire.

### ***Atarax 25 mg, sirop***

#### **Posologie et mode d'administration**

Voie orale.

1 ml de sirop correspond à 2 mg de Dichlorhydrate d'hydroxyzine.

La quantité de sirop sera mesurée à l'aide de la seringue pour administration orale graduée de 0,25 ml en 0,25 ml.

#### **Posologie**

**ATARAX doit être pris à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible.**

#### **Adultes**

La dose moyenne est 30 à ~~40-100~~ mg/jour, soit 15 à ~~50-60~~ ml de sirop/jour.

**Chez l'adulte, la dose maximale journalière est 100 mg.**

#### **Sujet âgé :**

**La dose maximale journalière est 50 mg (voir rubrique 4.4).**

**Insuffisant hépatique ou rénal sévère :**

**Il est recommandé de diminuer la posologie de moitié.**

#### **Population pédiatrique**

• Dans les insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 3 ans : La posologie proposée à titre indicatif est 1 mg/kg/jour, et le traitement sera de courte durée (2 semaines au maximum).

• Dans les autres indications chez l'enfant de 30 mois à 15 ans : La dose ~~maximale-recommandée~~ est 1 mg/kg/jour, soit suivant l'âge et le poids :

○ de 30 mois à 6 ans (10 à 20 kg) : 5 à 10 ml de sirop par jour.

○ de 6 à 10 ans (20 à 30 kg) : 10 à 15 ml de sirop par jour.

○ de 10 à 15 ans (30 à 40 kg) : 15 à 20 ml de sirop.

Ces doses peuvent être réduites de moitié lorsque seul un effet momentané est souhaité.

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

**Chez l'enfant de plus de 40 kg, la dose maximale journalière est 100 mg.**