

第一代抗組織胺藥品用於兒童之安全性探討

施麗雅、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

H1 抗組織胺之作用機制為反向促效劑 (inverse agonists)，藉由與 H1 受體結合使之平衡由活性形式轉為非活性形式，進而負向調控過敏、發炎反應，因此常用於治療過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、蕁麻疹及其他過敏性疾病。其中第一代 H1 抗組織胺（以下簡稱第一代抗組織胺）依化學分類可分為烷基胺類 (alkylamines) 、哌嗪類 (piperazines) 、哌啶類 (piperidines) 、乙醇胺類 (ethanolamines) 、乙二胺類 (ethylenediamines) 、硫代二苯胺類 (phenothiazines) 及其他^{1,2}。經查我國核准之第一代抗組織胺口服劑型藥品許可證共 1,609 張（成分包括 alimemazine (trimeprazine) 、brompheniramine 、buclizine 、carbinoxamine 、chlorpheniramine 、chlorphenoxamine 、clemastine 、cyclizine 、cyproheptadine 、d-chlorpheniramine 、dexchlorpheniramine 、dimenhydrinate 、diphenhydramine 、diphenylpyraline (piprindihydriate) 、dl-chlorpheniramine 、doxylamine 、homochlorcyclizine 、hydroxyzine 、mebhydrolin 、meclizine 、oxatomide 、phenindamine 、pheniramine 、phenyltoloxamine 、promethazine 、pyrilamine 、tripelennamine 、triprolidine ），含處方藥品 260 張及指示藥品 1349 張，其適應症包括「暫時緩解過敏性鼻炎、枯草熱所引起之相關症狀（流鼻涕、打噴嚏、眼睛及喉部搔癢）及過敏所引起之搔癢、皮膚癢疹」；「鎮咳、祛痰（由於呼吸器官疾病引起之咳嗽、喀痰）」；「緩解感冒之各種症狀（咽喉痛、畏寒、發燒、頭痛、關節痛、肌肉酸痛、流鼻水、鼻塞、打噴嚏）」；「暈動病（噁心、眩暈）之預防治療如暈車、暈船、暈機」；「在成人短期使用以緩解入睡之困擾」等。

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 曾於 2008 年發布警訊建議 2 歲以下的嬰幼童不應使用含第一代抗組織胺的非處方 (over-the-counter, OTC) 咳嗽和感冒藥品，因可能出現嚴重且可能危及生命的副作用。同年英國藥物及保健產品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 亦發布警訊，提醒含有第一代抗組織胺之非處方咳嗽和感冒藥不應用於 2 歲以下兒童，後於 2009 年再度發布警訊，建議 6 歲以下兒童不應使用此類藥品。澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 則於 2012 年發布警訊並且修改仿單，說明咳嗽和感冒藥（包含第

一代抗組織胺成分藥品) 可能對兒童造成傷害，故不應使用於 6 歲以下的兒童，而 6 至 11 歲的兒童須於醫生、藥師或執業護理師建議下給予，後又於 2018 年增修「不應使用於 2 歲以下兒童」於所有第一代口服抗組織胺成分藥品之仿單。此外，TGA 於 2022 年再度發布安全資訊，提醒兒童使用第一代抗組織胺口服劑型藥品 (包含非處方藥品) 可能造成嚴重傷害，如發生過敏反應、嘔吐、幻覺、震顫和異常運動等症狀，甚至可能出現呼吸抑制而死亡。且因沒有足夠的文獻證據支持其對於治療咳嗽、感冒和流感之有效性，故不應使用於治療 6 歲以下兒童之咳嗽、感冒和流感症狀，及不應使用於治療 2 歲以下幼童之任何適應症。

有鑑於含第一代抗組織胺成分藥品具前述之安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內相關藥品之不良反應通報資料進行分析並回顧國內外文獻資料，以探討國內使用含第一代抗組織胺藥品於兒童之風險。

國內不良反應通報案件分析

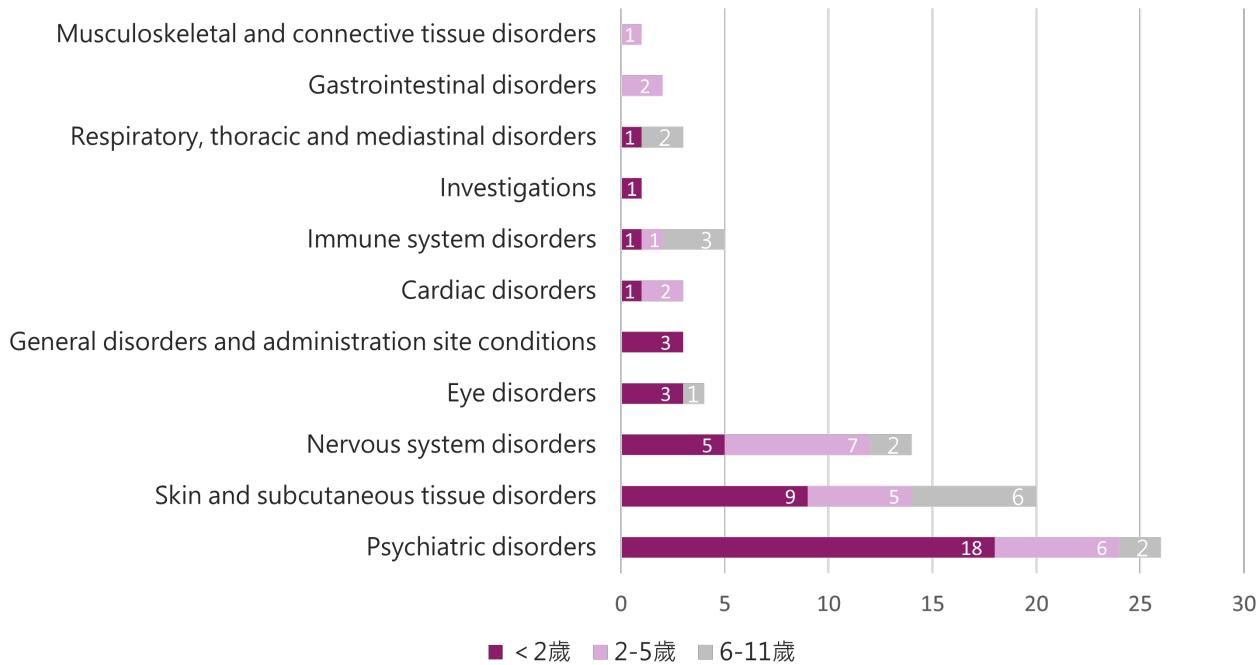
考量多國發布關於兒童使用第一代抗組織胺治療之警訊中，相關管控措施之兒童用藥年齡敘述為 2 歲以下、6 歲以下及 6 至 11 歲之兒童，故本文特就國內 12 歲以下兒童之不良反應通報案件進行分析。搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，截至 2023 年 1 月 31 日止，共接獲 70 件疑似 12 歲以下兒童使用含口服第一代抗組織胺成分藥品之不良反應通報案例。個案以男性居多 (62.9%)，年齡中位數為 3 歲 (範圍 18 天 -10.4 歲)，小於 2 歲者有 33 例 (47.2%)、2-5 歲者有 22 例 (31.4%)、6-11 歲者有 15 例 (21.4%)；嚴重不良反應案件共 9 件 (3 件為導致病人住院或延長病人住院時間、6 件為其他嚴重不良反應)，非嚴重案件共 61 件。通報案件之個案基本資料分析如表一。

將疑似 12 歲以下兒童使用含口服第一代抗組織胺成分藥品後發生不良反應案件之通報症狀依 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 之器官系統分類 (system organ of class, SOC) 進行分析，以 psychiatric disorders 相關的症狀通報最多 (26 項)，症狀包含躁動不安、失眠、激動、焦躁不安；其次為 skin and subcutaneous tissue disorders (20 項)，通報症狀包含皮疹、搔癢、紅斑、眼瞼水腫；nervous system disorders (14 項) 再次之，通報症狀包含發抖震顫、頭痛、鎮靜、嗜睡、意識模糊。詳細 SOC 分布如圖一。

進一步檢視 55 件 6 歲以下兒童之 ADR 案例，嚴重不良反應共 4 件 (通報症狀包含易怒、失眠、皮疹、肌肉抽搐，個案簡述詳見表二)，非嚴重不良反應共 51 件。依 MedDRA 分析小於 2 歲及 2-5 歲兒童之通報症狀，亦是以躁動不安、皮疹、顫抖、失眠、激動為多，詳細不良反應症狀分布如表三。

表一 小於 12 歲兒童使用含口服第一代抗組織胺成分藥品後發生不良反應之通報個案基本資料分析

項目	N(%)
性別	
女	26 (37.1%)
男	44 (62.9%)
年齡 (歲)	
中位數 (範圍)	3 (18 天 -10.4 歲)
小於 2 歲	33 (47.2%)
2 至 5 歲	22 (31.4%)
6 至 11 歲	15 (21.4%)
不良反應之嚴重性	
死亡	0
危及生命	0
造成永久性殘疾	0
導致病人住院或延長住院時間	3(4.3%)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	6 (8.6%)
非嚴重	61 (87.1%)
總計	70(100.0%)



圖一 小於 12 歲兒童使用含口服第一代抗組織胺成分藥品不良反應通報症狀之器官系統分類分布

**表二 小於 6 歲兒童使用含口服第一代抗組織胺成分藥品後發生嚴重不良反應之通報案例
(N=4)**

通報個案編號	年齡 / 性別	可疑藥品資訊	不良反應症狀	案例說明
1	3 歲 / 男	Triprolidine/ pseudoephedrine	Irritability	病人於 104/05/05 因支氣管性肺炎與急性鼻竇炎住院，使用 Peace syrup 4 ml (triprolidine 1 mg/pseudoephedrine 24 mg) QID 治療後無不適，於 05/08 出院處方 Peace 0.5 tablet (triprolidine 1.25 mg/pseudoephedrine 30 mg) QID *3 days。05/11 回診時再度處方 Peace 0.5 tablet (triprolidine 1.25 mg/pseudoephedrine 30 mg) QID *4 days。05/15 就診時病患家屬主訴上次就醫服藥後，孩子特別容易哭鬧，且晚上睡不著，經停藥並更改藥品為 cyroheptadine solution 後症狀改善。
2	8 個月 / 女	Triprolidine/ pseudoephedrine	Insomnia	病人於 104/09/25 因流鼻涕和鼻塞就診，開立 cyroheptadine syrup 予以治療，後續於 10/05 處方 Peace (triprolidine/pseudoephedrine) syrup、Cough Mixture 治療。病人服用後出現精神亢進、流鼻涕、嘔吐情形，並於 10/07 至急診就醫，予輸液治療並停用前述藥品。
3	5 歲 / 女	Chlorpheniramine / dl-methylephedrine/ guaiacol glycolate	Rash	病人於 10/04 因右耳中耳炎至急診就醫，處方 Secorine (chlorpheniramine/dl-methylephedrine/guaiacol glycolate) 4 ml qid、acetaminophen 9 ml prn (當時並未使用) 及 Augmentin® 9 ml bid。10/07 於病歷記載對 Secorine 過敏(血管性水腫 / 莽麻疹)，經停用 Secorine 後症狀消退。
4	5 歲 / 男	Carbinoxamine/ pseudoephedrine	Muscle twitching	病人於 109/02/21 服用診所處方的 Lontec (carbinoxamine/pseudoephedrine) 藥品後出現臉、頭頸、舌不正常抽搐而至急診就醫，經停藥及給予治療後，症狀緩解出院。

表三 小於 6 歲兒童使用含口服第一代抗組織胺成分藥品之不良反應通報症狀分布 (N=66)

小於 2 歲		2-5 歲	
不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
Psychiatric disorders	18	Nervous system disorders	7
Irritability	10	Tremor	3
Insomnia	5	Headache	2
Agitation	3	Confusional state	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	9	Sedation	1
Rash	8	Psychiatric disorders	6
Rash pruritic	1	Irritability	3
Nervous system disorders	5	Agitation	2
Tremor	3	Restlessness	1
Somnolence	2	Skin and subcutaneous tissue disorders	5
General disorders and administration site conditions	3	Rash	4
Decreased appetite	2	Pruritus	1
Feeling cold	1	Cardiac disorders	2
Eye disorders	3	Tachycardia	1
Eye swelling	1	Palpitations	1
Periorbital swelling	1	Gastrointestinal disorders	2
Eyelid oedema	1	Diarrhoea	2
Cardiac disorders	1	Immune system disorders	1
Palpitations	1	Hypersensitivity	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1
Nasal congestion	1	Muscle twitching	1
Immune system disorders	1	總計	24
Hypersensitivity	1		
Investigations	1		
Heart rate increased	1		
總計	42		

註：單一個案可能有一個以上通報及症狀

安全性資訊討論

H1 抗組織胺為反向促效劑^{1,2}，常用於治療過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、蕁麻疹及其他過敏性疾病，是最廣泛被使用的藥物之一³。H1 抗組織胺依其特性可分為第一代及第二代，第一代抗組織胺上市年代久遠，對 H1 受體的選擇性不佳，因具親脂性而較容易穿過血腦屏障，佔據中樞神經系統之組織胺神經元 (histaminergic neuron) 突觸後細胞膜之 H1 受體，引發中樞神經功能受損相關症狀，例如鎮靜、認知和運動功能障礙等；其他的不良反應包含抗毒蕈鹼作用 (antimuscarinic effects) 如口乾、便秘以及尿滯留；抗血清素作用 (antiserotonin effects) 如增加食慾和增加體重；抗 α- 腎上腺素作用如頭暈和姿勢性低血壓^{1,4}。

第一代抗組織胺雖是常用的兒科藥物，但幼兒不易進行隨機、對照的臨床試驗，故第一代抗組胺藥在兒科族群中並沒有得到充分的研究⁵，然卻已有部分設計良好的研究證實第二代抗組織胺治療不同年齡層兒童的過敏性鼻炎、及預防蕁麻疹發生與減輕症狀之療效^{1,6}，目前臨床指引及實務也建議使用第二代抗組織胺治療相關疾患^{7,8}。有關第一代抗組織胺對於兒童上呼吸道感染、咳嗽與感冒症狀改善之文獻，皆未能證實其療效。2003 年 Sutter 等人的系統性回顧評估抗組織胺用於感冒患者鼻部症狀緩解或縮短病程之影響，文章共納入 32 篇使用抗組織胺治療一般感冒的隨機對照試驗（共 8930 位病人），結果顯示單獨使用抗組織胺對於兒童感冒患者的總體恢復並沒有任何臨床上的顯著影響；探討幼兒合併使用抗組織胺與去充血劑 (decongestives) 的兩項試驗亦未顯示任何效益；針對年齡較大兒童之大多數研究則顯示有助於感冒之整體恢復及改善鼻部症狀之嚴重程度。整體而言，第一代抗組織胺對改善流鼻涕和打噴嚏的效益很小，且其副作用發生率顯著高於對照組，尤其是鎮靜作用^{5,9}。另，Chang 等人及 Smith 等人的系統性回顧及統合分析研究亦未能支持抗組織胺治療兒童慢性咳嗽¹⁰ 或急性咳嗽^{5,11} 之療效。

而有關第一代抗組織胺對於兒童蕁麻疹、異位性皮炎、過敏性鼻炎症狀之療效，2002 年 Munday 等人的臨床研究評估 chlorpheniramine 於兒童異位性皮炎症狀的緩解作用，結果顯示相較於安慰劑，chlorpheniramine 未能顯著改善夜間搔癢和抓痕之症狀¹²。Klein 等人於 1999 年分析現有抗組織胺對於緩解異位性皮炎搔癢症狀的系統性回顧顯示，幾乎沒有客觀證據支持抗組織胺可緩解搔癢症狀，作者認為抗組織胺具誘導嗜睡或鎮靜功用，但在治療異位性皮炎中的功效仍有待證明¹³。此外，雖然第一代抗組織胺被廣泛用於治療兒童蕁麻疹、異位性皮炎相關症狀，或合併解鼻充血劑緩解小兒過敏性鼻炎症狀，卻沒有足夠高品質方法學的臨床研究來證實其治療的效果^{1,5}。

至於第一代抗組織胺對於兒童過敏反應之療效結果則不一致，1997 年 Ditto 等人收錄 22 例診斷為特異性過敏反應的兒童病例系列報告顯示，合併 hydroxyzine 治療可控制並緩解特異性過敏反應症狀^{5,14}。然而亦有文獻指出第一代抗組織胺並無法緩解過敏反應相關之

呼吸道阻塞、低血壓或休克症狀，且其中樞神經抑制作用可能造成病人鎮靜及反應力下降^{1,15}。另 Fan 等人於 1999 年的隨機雙盲對照試驗則顯示 promethazine 與安慰劑相比，對於預防蛇毒血清引起早期過敏反應的效益並沒有明顯差異^{5,16}。

搜尋關於兒童使用第一代抗組織胺引起不良反應和安全問題之文獻，於 1996 年 Simons 等人針對 15 名患有過敏性鼻炎之 6-12 歲兒童所作的雙盲、單劑量、三向交叉試驗比較使用 diphenhydramine、hydroxyzine 或安慰劑前和 2-2.5 小時後藥品對中樞和周邊 H1 受體的影響，評估方法包括 P300 事件相關電位（可檢測認知功能的神經電學工具，P300 是工作相關刺激引起之事件相關電位，其波形出現在約 300 毫秒，顯示處於訊息處理、工作記憶或刺激的高階認知功能¹⁷）、視覺類比量表（以檢測嗜睡程度），及抑制風疹塊發作的效力，研究發現兩種第一代抗組織胺都會增加 P300 潛伏期和嗜睡之發生¹⁸。Simons 另一項收錄 15 名過敏性鼻炎之 6-12 歲兒童之雙盲、單劑量、三向交叉試驗，評估第一代抗組織胺 chlorpheniramine、第二代抗組織胺 terfenadine 和安慰劑對中樞神經系統的作用，結果顯示 chlorpheniramine 增加 P300 潛伏期及嗜睡之發生，而 terfenadine 則沒有相關變化¹⁹。Ng KH 等人於 2004 年收納 24 名 7 至 14 歲患有過敏性鼻炎兒童之前瞻性、雙盲、隨機對照、三向交叉試驗則發現第一代抗組織胺 chlorpheniramine 及第二代抗組織胺 cetirizine 皆增加 P300 潛伏期，主觀嗜睡量表之結果則未觀察到顯著變化²⁰。上述研究顯示第一代抗組織胺使用於兒童可能導致中樞神經功能障礙相關副作用；然而，第一代抗組織胺於嬰兒和幼兒反而可能引發中樞神經系統興奮症狀，如易怒、過動、失眠、幻覺、癲癇發作¹。2004 年 Yamashita 等人的案例報告為一名 4 個月大的女嬰於使用 oxatomide 治療異位性皮炎第 11 天後出現煩躁、癲癇發作等症狀²¹。另 1998 年 Strayhorn 等人的案例報告為一名 5 歲男童於開始使用 cyproheptadine 治療後出現暴力行為，並於停藥後停止攻擊行為²²。除了對中樞神經系統的影響，第一代抗組織胺亦會與人體其他種類之受體作用¹，1962 年 Lavenstein 等人針對 28 名氣喘兒童進行的雙盲研究顯示，接受 cyproheptadine 治療的患者有食慾顯著增加、體重增加的情形^{5,23}。

兒童意外或過量服用第一代抗組織胺亦可能導致嚴重的後果^{5,24,25}。美國毒物控制中心公開資料顯示，每年有超過 14,000 起 6 歲以下兒童意外服用第一代抗組織胺的事件，且其中有多起導致死亡或嚴重的毒性反應^{6,26,27}，如一名 15 個月大的男孩因意外服用 diphenhydramine 導致多次癲癇發作，最終導致死亡的案例報告²⁸；另有 Jumbelic 等人於 1997 年的案例報告為兒童死後於血液檢驗發現有相當高的 brompheniramine 血中濃度²⁹；以及 Baker 等人於 2003 年發表一篇含 5 例年齡 6 至 12 週大的嬰兒因使用 diphenhydramine 中毒致死之病例系列報告³⁰。

美國 FDA 於 2004 年考量曾有多起兒童使用 promethazine 後發生嚴重且危及生命的不良事件報告，包括 22 名年齡介於 1.5 個月至 2 歲之間兒童出現呼吸抑制之症狀，其中有

7人死亡，故於 promethazine 仿單加註「加框警語」，並將2歲以下兒童列入禁忌症，及增修使用於2歲以上（含）兒童的注意事項³¹。2007年3月美國兒科醫療人員向FDA提出請願，對於6歲以下兒童使用含第一代抗組織胺的非處方咳嗽和感冒藥之安全性和有效性提出疑慮，並要求修改仿單內容。經評估後專家認為2歲以下兒童在呼吸系統的解剖生理學、對呼吸系統疾患及藥物的反應等方面與其他年齡層之間存在差異。美國FDA遂於2008年發布警訊建議2歲以下的嬰幼童不應使用這些藥物，因為可能會出現嚴重且可能危及生命的副作用³²。

英國MHRA亦於2008年發布警訊，提醒包含第一代抗組織胺之非處方咳嗽和感冒藥不應用於2歲以下兒童，MHRA評估風險效益比後雖未發現藥品使用於2歲以下兒童之相關安全議題，考量前述藥品可引起如過敏反應、影響睡眠或幻覺之副作用且並無明確證據支持其效益，故MHRA於2009年再度發布警訊，建議6歲以下兒童不應使用此類藥品³³。

澳洲TGA曾於2012年發布警訊說明咳嗽和感冒藥（包含第一代抗組織胺成分藥品）可能對兒童造成傷害，故不應使用於6歲以下的兒童，及6至11歲的兒童須於醫生、藥師或執業護理師建議下給藥，並且修改仿單內容。2018年TGA考量曾有74天大之嬰兒使用非處方promethazine口服液劑後死亡之報告，決議於所有第一代口服抗組織胺成分藥品之仿單增修「不應使用於2歲以下兒童」。另，根據澳洲非處方藥品管理指引（Australian regulatory guidelines for OTC medicines, ARGOM），含第一代抗組織胺之咳嗽、感冒和流感藥品應於仿單刊載：不應使用於6歲以下兒童，6~11歲兒童須於醫生、藥師或執業護理師建議下使用；含有鎮靜抗組織胺成分藥品則應刊載：2歲以下的兒童不應使用。此次，於2022年7月13日澳洲TGA再度發布安全資訊，提醒隨著冬季和流感季節的到來，兒童更易出現咳嗽、感冒和流感症狀，但不應使用第一代抗組織胺成分藥品（包含OTC藥品）於治療6歲以下兒童之咳嗽、感冒和流感症狀，及治療2歲以下幼童之任何適應症，因這些藥物可能導致嚴重傷害，甚至死亡。TGA藥物諮詢委員會（Advisory Committee on Medicines, ACM）認為尚沒有足夠證據支持第一代口服抗組織胺對於治療兒童過敏性鼻炎、咳嗽和感冒症狀的療效。此外，統計至2022年5月24日，TGA共接獲226例新生兒、嬰兒和兒童使用第一代口服抗組織胺成分藥品之不良事件通報案例，症狀包括過敏反應、嘔吐、幻覺、震顫和異常運動，且其中20例為4歲及以下之兒童適應症外使用、意外或過量使用之案例³⁴。

檢視各國（美國、加拿大、澳洲及英國）含第一代抗組織胺成分口服劑型藥品仿單（包括處方及非處方藥品）之刊載情形，大多於「禁忌症」、「用法用量」、「適應症」、「警語及注意事項」處刊載兒童使用年齡相關敘述，然各國刊載之兒童使用的年齡資訊皆不相同。

結論與建議

第一代抗組織胺上市之年代已久，具 H1 受體反向促效及鎮靜作用，可調控過敏和發炎反應，常用於治療兒童之過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、蕁麻疹等疾病。第一代抗組織胺由於缺乏嚴謹方法或足夠樣本數的研究，整體而言，並沒有足夠文獻證實其對於治療兒童族群上呼吸道感染、咳嗽與感冒症狀、蕁麻疹、異位性皮炎、過敏性鼻炎等症狀之療效。已有數篇文獻記載兒童使用第一代抗組織胺或非處方止咳感冒藥之不良反應及安全問題，包括中樞神經功能障礙等，而於 2 歲以下兒童亦可能出現躁動、幻覺等副作用；國際間亦有接獲兒童使用第一代抗組織胺後發生嚴重、危及生命之不良事件報告，並針對 6 歲及 2 歲以下兒童發布警訊。我國也曾接獲數例 6 歲以下兒童使用含第一代抗組織胺成分口服藥品後發生疑似中樞神經功能障礙相關之不良反應通報案件，且其中小於 2 歲者佔約 47%。

為確保國人用藥安全，我國食品藥物管理署於 112 年 12 月 15 日發函要求含第一代抗組織胺口服劑型之處方藥品的許可證持有商修訂中文仿單，應於「警語 / 注意事項」段落加刊兒童用藥相關安全性資訊，內容包含「國內外曾有 2 歲以下幼兒使用第一代抗組織胺口服劑型藥品後導致嚴重傷害（如中樞神經功能障礙等）之案例報告。目前並無明確證據顯示兒童使用第一代抗組織胺藥品之效益，本品應謹慎使用於 6 歲以下兒童族群」。

醫療人員與廠商一旦發現有疑似藥品嚴重不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。通報中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，以維護國人用藥安全。

◎ 參考資料：

1. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec;128(6):1139-1150.e4.
2. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004 Nov 18;351(21):2203-17.
3. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Sloane survey. *JAMA.* 2002 Jan 16;287(3):337-44.
4. Uptodate: Pharmacotherapy of allergic rhinitis
5. Del Cuivillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, Dávila I, Bartra J, Mullol J, Valero A. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl 2:28-40.
6. Gelfand EW. Pediatric allergic rhinitis: factors affecting treatment choice. *Ear Nose Throat J.* 2005 Mar;84(3):163-8.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414.
8. Parisi GF, Licari A, Papale M, Manti S, Salpietro C, Marseglia GL, Leonardi S. Antihistamines: ABC for the pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Feb;31 Suppl 24:34-36.
9. Sutter AI, Lemiere M, Campbell H, Mackinnon HF. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001267.

10. Chang AB, Peake J, McElrea MS. Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD005604.
11. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD001831.
12. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiezdziski Z, Wankiewicz A, Marks R, Protas-Drozd F, Mikaszewska M. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology.* 2002;205(1):40-5.
13. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1999 Dec;135(12):1522-5
14. Ditto AM, Krasnick J, Greenberger PA, Kelly KJ, McGrath K, Patterson R. Pediatric idiopathic anaphylaxis: experience with 22 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Sep;100(3):320-6.
15. Uptodate: Anaphylaxis in infants
16. Fan HW, Marcopito LF, Cardoso JL, França FO, Malaque CM, Ferrari RA, Theakston RD, Warrell DA. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. *BMJ.* 1999 May 29;318(7196):1451-2.
17. Thakur L, Ray K, Anand JP, Panjwani U. Event related potential (ERP) P300 after 6 months residence at 4115 meter. *Indian J Med Res.* 2011 Jul;134(1):113-7.
18. Simons FE, Fraser TG, Reggin JD, Roberts JR, Simons KJ. Adverse central nervous system effects of older antihistamines in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996 Feb;7(1):22-7.
19. Simons FE, Reggin JD, Roberts JR, Simons KJ. Benefit/risk ratio of the antihistamines (H1-receptor antagonists) terfenadine and chlorpheniramine in children. *J Pediatr.* 1994 Jun;124(6):979-83.
20. Ng KH, Chong D, Wong CK, Ong HT, Lee CY, Lee BW, Shek LP. Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics.* 2004 Feb;113(2):e116-21.
21. Yamashita Y, Isagai T, Seki Y, Ohya T, Nagamitsu S, Matsuishi T. West syndrome associated with administration of a histamine H1 antagonist, oxatomide. *Kurume Med J.* 2004;51(3-4):273-5.
22. Strayhorn JM Jr. Case study: cyproheptadine and aggression in a five-year-old boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998 Jun;37(6):668-70.
23. LAVENSTEIN AF, DACANEY EP, LASAGNA L, VANMETRE TE. Effect of cyproheptadine on asthmatic children. Study of appetite, weight gain, and linear growth. *JAMA.* 1962 Jun 16;180:912-6.
24. Nine JS, Rund CR. Fatality from diphenhydramine monointoxication: a case report and review of the infant, pediatric, and adult literature. *Am J Forensic Med Pathol.* 2006 Mar;27(1):36-41.
25. Darracq MA, Thornton SL. A different challenge with Benadryl: adolescent diphenhydramine ingestions reported to National Poison Database System, 2007-2020. *Clin Toxicol (Phila).* 2022 Jul;60(7):851-859.
26. Scharman EJ, Erdman AR, Wax PM, Chyka PA, Caravati EM, Nelson LS, Manoguerra AS, Christianson G, Olson KR, Woolf AD, Keyes DC, Booze LL, Troutman WG. Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(3):205-23.
27. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Bronstein AC, Rivers LJ, Pham NPT, Weber J. 2020 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2021 Dec;59(12):1282-1501.

28. Goetz CM, Lopez G, Dean BS, Krenzelok EP. Accidental childhood death from diphenhydramine overdosage. *Am J Emerg Med.* 1990 Jul;8(4):321-2.
29. Jumbelic MI, Hanzlick R, Cohle S. Alkylamine antihistamine toxicity and review of Pediatric Toxicology Registry of the National Association of Medical Examiners. Report 4: Alkylamines. *Am J Forensic Med Pathol.* 1997 Mar;18(1):65-9.
30. Baker AM, Johnson DG, Levisky JA, Hearn WL, Moore KA, Levine B, Nelson SJ. Fatal diphenhydramine intoxication in infants. *J Forensic Sci.* 2003 Mar;48(2):425-8.
31. Starke PR, Weaver J, Chowdhury BA. Boxed warning added to promethazine labeling for pediatric use. *N Engl J Med.* 2005 Jun 23;352(25):2653.
32. Over the Counter Cough and Cold Medications for Pediatric Use; Notice of Public Hearing A Notice by the Food and Drug Administration on 08/25/2008, <https://www.federalregister.gov/documents/2008/08/25/E8-19657/over-the-counter-cough-and-cold-medications-for-pediatric-use-notice-of-public-hearing>
33. NPC Archive Item: MHRA warns against use of many OTC cough and cold medicines in young children, <https://www.centreformedicinesoptimisation.co.uk/mhra-warns-against-use-of-many-otc-cough-and-cold-medicines-in-young-children/>
34. First-generation oral sedating antihistamines - do not use in children, <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/first-generation-oral-sedating-antihistamines-do-not-use-children>