

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzynum Adamed, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydroxyzynum Adamed, 25 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg hydroksyzyzny chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 25 mg tabletki powlekana zawiera 55 mg laktozy jednowodnej oraz mniej niż 23 mg sodu, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o rozmiarach 10 mm x 4 mm, z linią podziału po obu stronach.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie lęku u dorosłych.

Objawowe leczenie świądu związanego z pokrzywką u dorosłych, młodzieży i dzieci (≥ 5 do 11 lat).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Hydroxyzynum Adamed należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Ponieważ tabletek o mocy 25 mg nie można podzielić na dwie równe dawki, jeśli konieczne jest podanie dawki mniejszej niż 25 mg należy zastosować inne odpowiednie moce i postaci farmaceutyczne produktów leczniczych zawierających hydroksyzynę.

Objawowe leczenie lęku u dorosłych:

Dorośli: 10-50 mg na dobę, w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

U dorosłych maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

Farmakoterapia lęku powinna być zawsze stosowana jako leczenie uzupełniające. Jeśli to możliwe, leczenie powinno być rozpoczęte, prowadzone oraz zakończone przez tego samego lekarza.

Objawowe leczenie świądu towarzyszącego pokrzywce:

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat): 25 -50 mg wieczorem lub w dawkach podzielonych, podawanych w ciągu dnia. U dorosłych i dzieci o masie ciała 40 kg i powyżej maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

Dzieci w wieku ≥ 5 do 11 lat: 10 -25 mg wieczorem lub w dawkach podzielonych, podawanych w ciągu dnia. U dzieci o masie ciała do 40 kg maksymalna dawka dobową wynosi 2 mg/kg mc./dobę.

Dostosowanie dawki

Dawkę należy dostosować w podanym zakresie dawek, zgodnie z odpowiedzią pacjenta na leczenie.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku:

Ze względu na przedłużone działanie zaleca się, aby u osób w podeszłym wieku rozpocząć leczenie od połowy zalecanej dawki. U osób w podeszłym wieku należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę. Maksymalna dawka dobową u osób w podeszłym wieku wynosi 50 mg na dobę (patrz punkt 4.4). Należy stale oceniać wyniki oraz potrzebę leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę hydroksyzyny, ze względu na zmniejszone wydalanie jej metabolitu, cetyryzyny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz rozważyć zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież:

Produktu leczniczego Hydroksyzinum Adamed nie należy stosować u dzieci w wieku do 5 lat.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością wody. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, cetyryzynę lub inne pochodne piperazyny, aminofilinę, etylenodiaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z porfirią.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci ze znanym nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.
- Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym ze stwierdzoną chorobą układu krążenia, znaczącymi zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipomagnezemia), nagłą śmiercią sercową w rodzinie, znaczącą bradykardią, stosujący jednocześnie leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na układ krążenia

Stosowanie hydroksyzyny było związane z wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie. W okresie po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących hydroksyzynę zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. U większości tych pacjentów występowały inne czynniki ryzyka, takie jak zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne stosowanie innych leków, które mogły przyczynić się do wystąpienia tych zdarzeń (patrz punkt 4.8). Hydroksyzynę należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnością do występowania zaburzeń rytmu serca, z zaburzeniami równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), z wcześniej istniejącą chorobą serca lub jednocześnie leczonych lekami, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Leczenie hydroksyzyną należy przerwać, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą być związane z zaburzeniami rytmu serca. Pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza.

Należy poinstruować pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy związane z sercem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć stosowane dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących hydroksyzynę regularnie, należy kontrolować czynność wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek hydroksyzynę należy stosować z ostrożnością i zmniejszyć jej dawkę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się stosowania hydroksyzyny u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na zmniejszoną eliminację hydroksyzyny w tej grupie pacjentów, w porównaniu do pacjentów dorosłych, oraz ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. działanie przeciwcholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Ze względu na możliwe działanie przeciwcholinergiczne, należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksyzyny u pacjentów z jaskrą, utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, u osób z osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, nużliwością mięśni lub otępieniem.

Należy zachować ostrożność podając hydroksyzynę pacjentom ze zwiększoną skłonnością do występowania drgawek.

Małe dzieci są bardziej narażone na występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) związanych z podawaniem hydroksyzyny (patrz punkt 4.8). U dzieci częściej niż u osób dorosłych zgłaszano występowanie drgawek po podaniu hydroksyzyny.

Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania hydroksyzyny, jeśli podaje się ją razem z innymi lekami wpływającymi depresyjnie na układ nerwowy lub z lekami o właściwościach przeciwcholinergicznym (patrz punkt 4.5).

Należy unikać picia alkoholu podczas stosowania hydroksyzyny (patrz punkt 4.5).

Leczenie należy przerwać na co najmniej 5 dni przed wykonaniem testów alergicznych lub testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną, aby uniknąć wpływu hydroksyzyny na wyniki tych badań (patrz punkt 4.5).

Po zastosowaniu dużych dawek może wystąpić suchość błony śluzowej jamy ustnej. Należy uprzedzić pacjentów o tym ryzyku i zalecić dbałość o higienę jamy ustnej i zębów.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe neuroleptyki, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka dla innych neuroleptyków ani innych populacji pacjentów. Dlatego hydroksyzynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Tabletki produktu leczniczego Hydroxyzinum Adamed zawierają laktozę (patrz punkt 6.1).

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenia przeciwwskazane

Jednoczesne stosowanie hydroksyzyny z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, np. z lekami przeciwarrytmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid), klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (np. haloperydol), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. cytalopram, escitalopram), niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina), niektórymi antybiotykami (np. erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna), niektórymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. pentamidyna), niektórymi lekami stosowanymi w chorobach układu pokarmowego (np. prukalopryd), niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu raka (np. toremifen, wandetanib), metadonem, zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca. Z tego względu jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Połączenia niezalecane

Betahistyna i inhibitory cholinesterazy

Hydroksyzyna działa antagonistycznie do betahistyny oraz inhibitorów cholinesterazy.

Testy alergiczne

Leczenie należy przerwać na co najmniej 5 dni przed wykonaniem testów alergicznych lub testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną, aby uniknąć wpływu hydroksyzyny na wyniki tych badań.

Inhibitory monoaminoooksydazy (inhibitory MAO)

Należy unikać równoczesnego podawania hydroksyzyny razem z inhibitorami MAO.

Połączenia wymagające zachowania ostrożności

Leki wywołujące bradykardię i hipokaliamię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami wywołującymi bradykardię i hipokaliamię.

Leki wpływające depresyjnie na OUN

Należy poinformować pacjenta, że hydroksyzyna może nasilać działanie leków wpływających depresyjnie na OUN lub leków wykazujących działanie przeciwocholinergiczne. Należy dostosować dawkę indywidualnie do reakcji pacjenta.

Alkohol

Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

Adrenalina

Hydroksyzyna przeciwdziała wzrostowi ciśnienia krwi wywołanego działaniem adrenaliny (patrz punkt 4.9).

Fenytoina

U szczurów hydroksyzyna zmniejszała przeciwdrgawkowe działanie fenytoiny.

Cymetydyna

Wykazano, że podanie 600 mg cymetydyny dwa razy na dobę powodowało zwiększenie stężenia hydroksyzyny w osoczu o 36% oraz zmniejszenie maksymalnego stężenia metabolitu hydroksyzyny, cetyryzyny o 20%.

Substraty izoenzymu CYP2D6

Hydroksyzyna jest inhibitorem CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M: 1,7 μ g/ml) i w dużych dawkach może powodować interakcje z substratami izoenzymu CYP2D6:

- beta-adrenolitykami (metoprolol, propafenon, tymolol),
- selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny, SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina),
- lekami przeciwdepresyjnymi (amitryptylina, klomipramina, dezypramina, duloksetyna, imipramina, paroksetyna, wenlafaksyna),
- lekami przeciwpsychotycznymi (arypiprazol, haloperydol, rysperydon, tiorydazyna),
- kodeiną, dekstrometorfanem, flekainidem, meksyletyną, ondasetronem, tamoksyfenem, tramadolem.

UDP-glukuronylotransferaza i cytochrom P450

Jest mało prawdopodobne, aby hydroksyzyna wpływała niekorzystnie na metabolizm leków, które są substratami dla izoenzymów 2C9, 2C19 i 3A4 cytochromu P450 oraz dla UDP-glukuronylotransferazy.

Inhibitory CYP3A4/5

Hydroksyzyna jest metabolizowana przez dehydrogenazę alkoholową oraz CYP3A4/5. Podczas jednoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami tych enzymów, można spodziewać się zwiększenia stężenia hydroksyzyny we krwi. Przykładami silnych inhibitorów CYP3A4/5 są: telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol i niektóre inhibitory proteazy HIV, w tym atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, lopinawir/rytonawir, sakwinawir/rytonawir i typranawir/rytonawir. Przykładami silnych inhibitorów dehydrogenazy alkoholowej są disulfiram i metronidazol. Nie oczekuje się interakcji hydroksyzyny z substratami dla CYP3A4/5.

Tiazydowe leki moczopędne

Należy unikać jednoczesnego stosowania z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, takimi jak tiazydowe leki moczopędne (hipokaliemia), ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia opornych na leczenie zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wiarygodnych danych, dotyczących stosowania hydroksyzyny u kobiet w ciąży.

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu, niż u matki. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana w okresie ciąży.

U noworodków, których matki otrzymywały hydroksyzynę w późnej ciąży i (lub) podczas porodu, obserwowano następujące objawy bezpośrednio lub kilka godzin po urodzeniu: hipotonię, zaburzenia ruchowe, w tym zaburzenia pozapiramidowe, ruchy kloniczne, depresję OUN, niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu.

Karmienie piersią

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących przenikania hydroksyzyny do mleka kobiecego, jednak obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matki leczone hydroksyzyną. Dlatego, hydroksyzyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią. Jeżeli leczenie hydroksyzyną jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hydroksyzyna może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji. Należy uprzedzić o tym pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów oraz obsługiwaniem maszyn. Należy unikać jednoczesnego stosowania hydroksyzyny z alkoholem lub lekami uspokajającymi, gdyż nasila to ich działanie.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym leków przeciwhistaminowych jest depresja ośrodkowego układu nerwowego. Objawy wahają się od niewielkiej senności do głębokiego snu i obejmują znużenie, zawroty głowy i brak koordynacji. W pojedynczych przypadkach może wystąpić paradoksalna stymulacja, zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek u dzieci i osób w podeszłym wieku. Jeśli wystąpią działania niepożądane typu uspokojenia, mogą one zmniejszyć się po kilku dniach leczenia. Inne, częste działania niepożądane obejmują działanie przeciwocholinergiczne, reakcje nadwrażliwości, ból głowy, zaburzenia aktywności psychomotorycznej i działanie przeciwmuskarynowe.

A Badania kliniczne

Doustne podanie hydroksyzyny:

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów, zgłoszone w badaniach klinicznych nad hydroksyzyną, kontrolowanych placebo. W badaniach uczestniczyło 735 pacjentów przyjmujących hydroksyzynę w dawce 50 mg/dobę oraz 630 osób przyjmujących placebo.

Działanie niepożądane	Działanie niepożądane po zastosowaniu hydroksyzyny %	Działanie niepożądane po zastosowaniu placebo %
Senność	13,74	2,70
Ból głowy	1,63	1,90
Zmęczenie	1,36	0,63
Suchość w jamie ustnej	1,22	0,63

B Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Poniższa lista zawiera działania niepożądane, zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wymienione według układów oraz częstości występowania.

Częstość występowania została określona w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nieznana: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: pobudzenie, splątanie

Rzadko: dezorientacja, omamy

Nieznana: agresja, depresja, tiki

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: sedacja

Niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, drżenie
Rzadko: drgawki, dyskineza
Nieznana: dystonia, parestezje

Zaburzenia oka:

Rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie
Nieznana: napad przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych

Zaburzenia serca:

Rzadko: zatrzymanie akcji serca, migotanie komór, częstoskurcz komorowy
Nieznana: komorowe zaburzenia rytmu serca (np. *torsade de pointes*), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko: niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności
Rzadko: zaparcie, wymioty
Nieznana: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
Nieznana: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: świąd, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, pokrzywka, zapalenie skóry
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioworuchowy, wzmożona potliwość, utrwalona wysypka polekowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: zatrzymanie moczu
Nieznana: trudności w oddawaniu moczu, moczenie mimowolne

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka
Nieznana: astenia, obrzęki

Badania diagnostyczne:

Nieznana: zwiększenie masy ciała

Leczenie neuroleptykami może powodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca. Podczas leczenia tymi lekami zgłaszano przypadki nagłej śmierci, która mogła wynikać z przyczyn sercowych (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież oraz osoby w podeszłym wieku

Dzieci i osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na działania niepożądane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność:

Podanie 60-100 mg hydroksyzyny dziecku w wieku 2 lat nie powodowało zatrucia lub zatrucie było łagodne. Podanie 300 mg hydroksyzyny dziecku w wieku 2 lat spowodowało ciężkie zatrucie. Podanie 1-1,5 g hydroksyzyny dorosłej osobie spowodowało łagodne zatrucie. Podanie 1,5-2,5 g hydroksyzyny dorosłej osobie spowodowało umiarkowane zatrucie.

Objawy:

Objawy obserwowane po znacznym przedawkowaniu wiążą się głównie z nadmiernym działaniem przeciwcholinergicznym, depresją lub paradoksalnym pobudzeniem OUN. Należą do nich nudności, wymioty, tachykardia, gorączka, senność, zaburzenia odruchu źrenicznego, drżenie, splątanie lub omamy, a następnie może wystąpić obniżony poziom świadomości, depresja oddechowa, drgawki, niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia rytmu serca oraz pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa. Opisywano wydłużenie odstępu QT i poważne zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym, w związku z przedawkowaniem neuroleptyków.

Leczenie:

Wskazane jest leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeżeli przyjęta została klinicznie znacząca ilość produktu, można wykonać płukanie żołądka z uprzednią intubacją dotchawiczą. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego, jednakże istnieje niewiele danych potwierdzających skuteczność takiego działania. Konieczne jest ścisłe kontrolowanie drożności dróg oddechowych, oddychania i krążenia poprzez ciągły zapis EKG oraz zapewnienie odpowiedniej podaży tlenu. Monitorowanie akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi należy kontynuować przez 24 godziny, do ustąpienia objawów przedawkowania. Wątpliwe jest, by hemodializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek istotne znaczenie.

Nie istnieje swoista odtrutka. Dane literaturowe wskazują, że podanie fizostygminy w dawce terapeutycznej może prowadzić do silnego, zagrażającego życiu działania przeciwcholinergicznego, trudnego do leczenia i opornego na stosowanie innych leków. Nie należy stosować fizostygminy wyłącznie w celu niedopuszczenia do zapadnięcia pacjenta w sen. Jeśli doszło do jednoczesnego zażycia pierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, stosowanie fizostygminy może wywołać drgawki i oporne na leczenie zatrzymanie akcji serca. Należy również unikać fizostygminy u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia sercowego.

U pacjentów z zaburzeniami świadomości należy ustalić, czy nie przyjmowali jednocześnie innych leków lub alkoholu oraz podać im tlen, nalokson, glukozę i tiaminę, jeśli zaistnieje taka konieczność.

Jeśli konieczne jest podanie środka obkurczającego naczynia, należy zastosować noradrenalinę lub metaraminol.

Nie należy stosować adrenaliny w leczeniu zatrucia, ponieważ może ona spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, anksjolityki, pochodne difenylometanu, kod ATC: N05BB01

Substancja czynna, chlorowodorek hydroksyzyny, jest pochodną difenylometanu, chemicznie niezwiązaną z fenotiazynami, rezerpiną, meprobamatem czy benzodiazepinami.

Mechanizm działania

Chlorowodorek hydroksyzyny nie hamuje czynności kory mózgu. Jego działanie może polegać na hamowaniu aktywności niektórych głównych obszarów podkorowych OUN.

Działanie farmakodynamiczne, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Silne działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela zostało udowodnione doświadczalnie i potwierdzone klinicznie. Dodatkowo, wykazano działanie przeciwwymiotne zarówno w próbie apomorfinowej, jak i w próbie veriloidowej. Badania farmakologiczne i kliniczne wskazują, że hydroksyzyna w dawkach terapeutycznych nie zwiększa wydzielania kwasu żołądkowego ani jego kwasowości, oraz w większości przypadków wykazuje łagodne działanie przeciwwydzielnicze. Wykazano zmniejszenie odczynu bąbel-rumień u zdrowych, dorosłych ochotników oraz u dzieci po śródskórnym podaniu histaminy lub antygenów. Wykazano również skuteczność hydroksyzyny w zmniejszaniu świądu w różnych postaciach pokrzywki, wyprysku i zapalenia skóry.

W niewydolności wątroby, działanie przeciwhistaminowe pojedynczej dawki może się wydłużyć do 96 godzin po podaniu.

Badania zapisów EEG u zdrowych ochotników wykazują działanie anksjolityczno-sedacyjne produktu leczniczego. Działanie anksjolityczne zostało potwierdzone u pacjentów w różnych klasycznych testach psychometrycznych. Polisomnograficzny zapis snu u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i bezsennością wykazał wydłużenie całkowitego czasu snu, skrócenie całkowitego czasu przebudzeń w nocy oraz skrócenie czasu zasypiania po podaniu 50 mg w jednej lub kilku dawkach na dobę. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi odnotowano zmniejszenie napięcia mięśniowego po zastosowaniu dawki dobowej 3 x 50 mg.

Nie zaobserwowano zaburzeń pamięci. Po 4 tygodniach leczenia pacjentów z zaburzeniami lękowymi nie wystąpiły objawy odstawienia.

Początek działania

Działanie przeciwhistaminowe rozpoczyna się mniej więcej po 1 godzinie od podania produktu w postaci doustnej. Działanie sedacyjne rozpoczyna się po 30-45 minutach od podania tabletek. Hydroksyzyna wykazuje również działanie spazmolityczne i sympatykolytyczne. Ma słabe powinowactwo do receptorów muskarynowych. Hydroksyzyna wykazuje łagodne działanie przeciwbólowe.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę i przeciwświądowe działanie chlorowodoru hydroksyzyny badano u 12 dzieci (średnia wieku $6,1 \pm 4,6$ lat) z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Każdemu dziecku podano pojedynczą dawkę doustną 0,7 mg/kg mc. Świąd zmniejszył się znacznie w ciągu 1 do 24 godzin po podaniu dawki, zmniejszenie większe niż 85% trwało od 2 do 12 godzin. Silne działanie przeciwświądowe utrzymuje się nawet wtedy, gdy stężenia substancji czynnej w surowicy są małe (tylko 10% maksymalnych uzyskanych stężeń). U dzieci, działanie biologiczne chlorowodoru hydroksyzyny wydaje się znacznie dłuższe, niż można by przewidzieć na podstawie wartości okresu półtrwania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Hydroksyzyna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte w ciągu około dwóch godzin po podaniu doustnym (t_{max}). Po doustnym podaniu pojedynczych dawek 25 mg i 50 mg u dorosłych, C_{max} wynosi zwykle odpowiednio 30 i 70 ng/ml.

Szybkość i zakres ekspozycji na hydroksyzynę są bardzo podobne po podawaniu produktu w postaci tabletek i syropu. Po kolejnej dawce podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego wynosi około 80%.

Dystrybucja

Hydroksyzyna jest szeroko dystrybuowana w organizmie i na ogół osiąga większe stężenia w tkankach niż w osoczu. Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi 7 do 16 l/kg mc.

Hydroksyzyna przenika do skóry po podaniu doustnym. Stężenie hydroksyzyny w skórze jest większe niż w surowicy, zarówno po pojedynczym, jak i po wielokrotnym podaniu.

Hydroksyzyna przechodzi przez barierę krew-mózg oraz barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu niż u matki.

Metabolizm

Hydroksyzyna jest w znacznym stopniu metabolizowana. W powstawaniu głównego metabolitu - cetyryzyny, będącej kwasem karboksylowym (45% dawki doustnej), bierze udział dehydrogenaza alkoholowa. Metabolit ten wywiera istotne działanie blokujące na obwodowe receptory H₁. Zidentyfikowano kilka innych metabolitów, w tym metabolit N-dealkilowany oraz metabolit O-dealkilowany o 59-godzinny okres półtrwania w osoczu. Ich metabolizm zachodzi głównie przy udziale CYP3A4/5.

Eliminacja

Okres półtrwania hydroksyzyny u dorosłych wynosi około 14 godzin (zakres: 7 - 20 godzin). Okres półtrwania głównego metabolitu, cetyryzyny, u dorosłych wynosi około 10 godzin. Klirens osoczowy (CL/F) po podaniu doustnym, określony w badaniach, wynosi 13 ml/min/kg mc. Jedynie 0,8% doustnej dawki jest wydalane w postaci niezmięnionej z moczem. Cetyryzyna jest wydalana z moczem w postaci niezmięnionej (25% dawki doustnej hydroksyzyny).

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 9 zdrowych osób w podeszłym wieku ($69,5 \pm 3,7$ lat) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. Okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksyzyny był wydłużony do 29 godzin, a pozorna objętość dystrybucji była zwiększona do 22,5 l/kg mc. Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej hydroksyzyny u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę hydroksyzyny oceniano u 12 dzieci ($6,1 \pm 4,6$ lat; $22,0 \pm 12,0$ kg mc.) po podaniu pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. Klirens osoczowy, wyliczony na kg mc., był około 2,5 razy większy niż u dorosłych. Okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych. Wynosił on około 4 godzin u rocznych niemowląt oraz 11 godzin u czternastoletnich nastolatków. U dzieci konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z wtórną niewydolnością wątroby spowodowaną pierwotną żółciową marskością wątroby, klirens osoczowy produktu leczniczego wynosił 66% klirensu osób zdrowych. Okres półtrwania był wydłużony do 37 godzin, a stężenie metabolitu, cetyryzyny, w surowicy było większe niż u młodych osób z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 8 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny: 24 ± 7 ml/min). Zakres ekspozycji (AUC) na hydroksyzynę nie uległ istotnej zmianie, natomiast na metabolit, cetyryzynę, zwiększył się około 5-krotnie. Metabolit ten nie jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się metabolitu po podaniu wielokrotnym dawek hydroksyzyny, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań u zwierząt dotyczących rakotwórczości hydroksyzyny.

U szczurów i królików, obserwowano wady rozwojowe płodu i poronienia po zastosowaniu hydroksyzyny dawkach 50 mg/kg mc.

W wyizolowanych włóknach Purkiniego psa hydroksyzyna w stężeniu 3 μM wydłużała czas trwania potencjału czynnościowego, co wskazuje na istnienie interakcji z kanałami potasowymi zaangażowanymi w fazę repolaryzacji. Dla większych stężeń, wynoszących 30 μM , stwierdzono znaczne skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego, co wskazuje na możliwość interakcji z wapniem i (lub) prądami jonowymi. Hydroksyzyna powodowała hamowanie prądu potasowego (IKr) w kanałach hERG wyizolowanych z komórek ssaków, w stężeniu IC₅₀ wynoszącym 0,62 μM , co stanowi stężenie od 10 do 60 razy większe, niż stężenia terapeutyczne. Jednak stężenia hydroksyzyny, jakie są konieczne do wywołania jakiegokolwiek wpływu na elektrofizjologię mięśnia sercowego, są od 10 do 100 razy większe, niż stężenia konieczne do blokowania receptorów H₁ i 5-HT₂. U swobodnych, przytomnych psów, monitorowanych za pomocą telemetrii, hydroksyzyna i jej enancjomery wywoływały podobne profile objawów sercowych, chociaż występowały pewne drobne różnice. W pierwszym badaniu telemetrycznym u psów, hydroksyzyna (21 mg/kg mc. doustnie) nieznacznie zwiększała ciśnienie tętnicze, przyspieszała akcję serca oraz powodowała skrócenie odstępów PR i QT. Nie stwierdzono, by wpływała na zespół QRS czy odstęp QTc, w związku z czym podczas stosowania normalnych dawek terapeutycznych jest mało prawdopodobne, by te niewielkie zmiany miały jakikolwiek znaczenie kliniczne.

Podobny wpływ na częstość akcji serca i odstęp PR obserwowano w drugim badaniu telemetrycznym u psów, w którym potwierdzono brak wpływu hydroksyzyny na odstęp QTc po podaniu pojedynczej doustnej dawki do 36 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 5 cPs
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistery PVC/PVDC/Aluminium:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Butelka HDPE:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 25 mg dostarczane są w blistrach PVC/PVDC/Aluminium i butelkach z HDPE.

Blistery PVC/PVDC/Aluminium:

20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 i 250 tabletek

Butelki HDPE z wieczkiem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 i 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23426

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016.09.20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.09.2020