

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYDROXYZINUM POLFARMEX, 2 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 2 mg hydroksyzyny chlorowodorku (*Hydroxyzini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ml syropu zawiera

- 770 mg sacharozy
- 0,3 mg sodu benzoesanu (E 211)
- 1,386 mg etanolu (będącego składnikiem aromatu pomarańczowego)
- geraniol i citral (będące składnikami aromatu pomarańczowego)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Ciecz bezbarwna do słomkowej o charakterystycznym pomarańczowym smaku i zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Objawowe leczenie lęku u dorosłych.
- Objawowe leczenie świądu.
- Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Hydroxyzinum Polfarmex należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

U dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg, maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

U osób w podeszłym wieku, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg (patrz punkt 4.4).

U dzieci o masie ciała do 40 kg maksymalna dawka dobową wynosi 2 mg/kg mc. na dobę.

Dorośli

W objawowym leczeniu lęku

50 mg/dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. W ciężkich przypadkach można stosować dawki do 100 mg/dobę.

W objawowym leczeniu świądu

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg przed snem, kontynuować terapię zwiększając w razie konieczności dawkę, podając po 25 mg, 3 do 4 razy na dobę.

W premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi

50 do 100 mg w pojedynczej dawce doustnie.

Dzieci w wieku od 12 miesięcy

U dzieci o masie ciała do 40 kg maksymalna dawka dobową wynosi 2 mg/kg mc. na dobę.

U dzieci o masie ciała powyżej 40 kg maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

W objawowym leczeniu świądu:

- od 12 miesięcy: 1 mg/kg mc. na dobę do 2 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych.

W premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi

0,6 mg/kg mc. w pojedynczej dawce.

W opakowaniu syropu znajduje się miarka dozująca z podziałką ułatwiająca dawkowanie.

Specjalne grupy pacjentów

Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie, w zalecanym zakresie dawek, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Osoby w wieku podeszłym

U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy zalecanej dawki.

Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca się zmniejszenie dawki dobowej o 33%.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, ze względu na zmniejszone wydalanie metabolitu produktu leczniczego, cetyryzyny, należy zmniejszyć stosowane dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, cetyryzynę, inne pochodne piperazyny, aminofilinę lub etylenodiaminę.
- Pacjenci z porfirią.
- Pacjenci z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie.
- Kobiety w ciąży i podczas karmienia 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 odstępek QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Produkt Hydroksyzinum Polfarmex zawiera 0,77 g sacharozy w 1 ml syropu. Z tego powodu pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu pacjentom ze zwiększoną skłonnością do drgawek.

Małe dzieci są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych ze strony OUN (patrz punkt 4.8). U dzieci występowanie drgawek zgłaszano częściej niż u dorosłych.

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

Może być konieczne dostosowanie dawkowania, jeśli hydroksyzyna jest stosowana jednocześnie

z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy lub z lekami o właściwościach przeciwocholinergicznym (patrz punkt 4.5).

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

U osób w podeszłym wieku, w związku z wydłużonym działaniem hydroksyzyny, zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy zalecanej dawki (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z niewydolnością wątroby i u osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek należy zmniejszyć stosowane dawki (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z cukrzycą, przy stosowaniu syropu w dawkach większych niż 6,5 ml, należy wziąć pod uwagę sacharozę znajdującą się w jego składzie. Sacharoza jest szkodliwa dla zębów.

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.

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 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 przeciwocholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Produkt leczniczy zawiera substancje pomocnicze –sód, sodu benzoosan (E 211), sacharozę, alkohol (etanol), geraniol i citral (będące składnikami aromatu pomarańczowego)

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml syropu to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Sodu benzoosan (E 211)

Produkt leczniczy zawiera 0,3 mg sodu benzoosan (E211) w 1 ml syropu. Sodu benzoosan (E 211) może zwiększać ryzyko żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4 tygodnia życia), jednak ten produkt leczniczy jest stosowany od 12 miesiąca życia. Zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

Maksymalna dawka jednorazowa (zawarta w 50 ml syropu) wynosi 15 mg sodu benzoosan.

Sacharoza

Produkt leczniczy zawiera 770 mg sacharozy w 1 ml syropu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy lub niedoborem sacharazy – izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Etanol

Produkt leczniczy zawiera 1,386 mg etanolu w 1 ml syropu, co jest równoważne mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Maksymalna dawka jednorazowa (zawarta w 50 ml syropu) wynosi 69,3 mg etanolu, co jest równoważne 2 ml piwa lub 1 ml wina

Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Geraniol i citral

Aromat pomarańczowy, będący składnikiem produktu leczniczego, zawiera w swoim składzie olejek pomarańczowy, zawierający m.in. geraniol i citral.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania hydroksyzyny z lekami działającymi depresyjnie na OUN lub z lekami o działaniu przeciwcholinergicznym należy rozważyć możliwość nasilenia działania. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Również alkohol nasila działanie hydroksyzyny. Hydroksyzyna działa antagonistycznie do betahistyny oraz inhibitorów cholinesterazy. Leczenie należy przerwać na co najmniej 5 dni przed przeprowadzeniem testów na alergię lub testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną, aby uniknąć wpływu na wyniki tych badań. Należy unikać jednoczesnego podawania hydroksyzyny z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Hydroksyzyna osłabia działanie adrenaliny zwiększające ciśnienie krwi. U szczurów hydroksyzyna zmniejszała działanie przeciwdrgawkowe fenytoiny. Wykazano, że cymetydyna w dawce 600 mg podawanej dwa razy na dobę zwiększa stężenie hydroksyzyny w surowicy o 36% oraz zmniejsza stężenie jej metabolitu, cetyryzyny, o 20%. Hydroksyzyna jest inhibitorem CYP2D6 i może w dużych dawkach powodować interakcje z substratami enzymu CYP2D6. Hydroksyzyna nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy 1A1 i 1A6, UDP-glukuronylotransferazy w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Hamuje ona izoenzymy 2C9, 2C19 i 3A4 cytochromu P450 przy stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne w osoczu (tj.: IC₅₀: 103 do 140 μM; 46 do 52 μm/ml). Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hydroksyzyna wpływała niekorzystnie na metabolizm leków, które są substratami tych enzymów. Metabolit – cetyryzyna, w stężeniu 100 μM nie wykazuje działania hamującego na cytochrom P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) ani na izoenzymy UDP – glukuronylotransferazy.

Hydroksyzyna jest metabolizowana przez dehydrogenazę alkoholową oraz CYP3A4/5, z tego względu możliwe jest zwiększenie stężenia hydroksyzyny podczas jednoczesnego podawania z lekami znanymi jako potencjalne inhibitory tych enzymów. W przypadku, kiedy hamowany jest tylko jeden ze szlaków metabolicznych, inny może częściowo go kompensować.

Jednoczesne podawanie hydroksyzyny z produktami leczniczymi mogącymi wywołać zaburzenia rytmu serca może zwiększać ryzyko wydłużenia odcinka QT lub wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.

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 przeciwarytmicznymi 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 wymagające zachowania ostrożności

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami wywołującymi bradykardię

i hipokaliemię.

Połączenia wymagające zachowania ostrożności

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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję.

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając wyższe stężenie w organizmie płodu niż u matki. Do chwili obecnej nie ma istotnych danych epidemiologicznych dotyczących stosowania hydroksyzyny podczas ciąży.

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

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących przenikania, jednak obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące hydroksyzynę.

Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana podczas laktacji. Karmienie piersią należy przerwać, jeżeli konieczne jest leczenie hydroksyzyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hydroksyzyna może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji. Należy o tym poinformować 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

Działania niepożądane są związane przede wszystkim z depresyjnym lub paradoksalnym działaniem pobudzającym OUN, z działaniem przeciwocholinergicznym lub z reakcjami nadwrażliwości.

Dane pochodzące z badań klinicznych.

Hydroksyzyna – podanie doustne. 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	% po zastosowaniu hydroksyzyny	% 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

Dane z okresu po wprowadzaniu 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: pobudzenie, splątanie

Rzadko: dezorientacja, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: sedacja

Niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, drżenie

Rzadko: drgawki, dyskineza

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie

Zaburzenia serca

Rzadko: tachykardia

Częstość nieznana: wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, 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

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne

Rzadko: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

Zaobserwowano następujące działania niepożądane związane z cetyryzyną, głównym metabolitem hydroksyzyny, które mogą wystąpić również po podaniu hydroksyzyny: małopłytkowość, agresywność, depresja, tiki, dystonia, parestezja, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, biegunka, trudności w oddawaniu moczu, mimowolne oddawanie moczu, astenia, obrzęk, zwiększenie masy ciała.

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 181C

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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po znacznym przedawkowaniu wiążą się głównie z nadmiernym działaniem przeciwocholinergicznym, depresją lub paradoksalnym pobudzeniem OUN. Należą do nich nudności, wymioty, tachykardia, gorączka, senność, zaburzenia odruchu żrenicznego, 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.

W razie znaczącego przedawkowania konieczne jest ściśle 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. 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.

U osób z objawami przedawkowania oraz u których mogą wystąpić objawy zaburzeń świadomości, śpiączka lub drgawki, nie należy stosować produktów wymiotnicy ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju zachłystowego zapalenia płuc. Jeżeli przyjęta została klinicznie znacząca ilość produktu, można wykonać płukanie żołądka z uprzednią intubacją dotchawiczą.

Istnieje niewiele danych potwierdzających działanie zastosowanego węgla aktywnego.

Wątpliwe jest, by hemodializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek istotne znaczenie.

Nie istnieje swoista odtrutka.

Dane literaturowe wskazują, że w przypadku silnego, zagrażającego życiu działania przeciwocholinergicznego opornego na stosowanie innych leków, skuteczne może być podanie fizostygminy w dawce terapeutycznej. Nie należy stosować fizostygminy wyłącznie w celu niedopuszczenia do zapadnięcia pacjenta w sen.

Jeśli doszło do jednoczesnego zażycia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, stosowanie fizostygminy może wywołać drgawki i oporne na leczenie zatrzymanie akcji serca. Należy również unikać fizostygminy u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia sercowego.

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

Działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela zostało udowodnione doświadczalnie i potwierdzone klinicznie. Działanie przeciwwymiotne wykazano w próbie apomorfinowej 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 ulec wydłużeniu do 96 godzin po zastosowaniu.

Zapisy EEG u zdrowych ochotników wykazują działanie anksjolityczno-sedacyjne. Działanie anksjolityczne zostało potwierdzone u pacjentów w różnych klasycznych testach psychometrycznych.

Polisomnograficzny zapis snu u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i bezsenności 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 odstawienne.

Początek działania

Działanie przeciwhistaminowe rozpoczyna się mniej więcej po 1 godzinie od podania produktu w postaci doustnej. Działanie sedacyjne rozpoczyna się po 5-10 minutach od doustnego podania syropu i 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.

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 zażyciu doustnym. 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 przy 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%. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 50 mg, C_{max} wynosi zazwyczaj 65 ng/ml.

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 (45% dawki doustnej), bierze udział dehydrogenaza alkoholowa. Metabolit ten wywiera istotne działanie blokujące na obwodowe receptory H_1 . 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). Pozorny całkowity klirens określony w badaniach wynosi 13 ml/min/kg mc. Jedynie 0,8% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Główny metabolit, cetyryzyna, jest wydalana z moczem (25% dawki doustnej i 16% dawki domięśniowej hydroksyzyny).

Populacje szczególne

Pacjenci 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

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. Pozorny klirens osoczowy był około 2,5 razy większy niż u dorosłych. Okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych. Wynosił on około 4 godzin u rocznych pacjentów oraz 11 godzin u pacjentów czternastoletnich. U dzieci konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

U pacjentów z wtórną niewydolnością wątroby spowodowaną żółciową marskością wątroby pierwotną, całkowity klirens 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. U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zmniejszyć dawkę dobową lub częstość dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa oraz badania toksykologiczne nie ujawniły istotnego zagrożenia związanego ze stosowaniem hydroksyzyny. Brak danych o istotnym znaczeniu klinicznym, nieopisanych we wcześniejszych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu benzoesan (E 211)
Sacharoza
Aromat pomarańczowy (zawiera m.in. etanol, geraniol i citral)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C .
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego, zamykana zakrętką aluminiową z uszczelką z PE, w tekturowym pudełku.
200 ml (1 butelka po 200 ml)

Opakowanie zawiera miarkę dozującą z polipropylenu z podziałką ułatwiającą dawkowanie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Tel.: 24 357 44 44
Faks: 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22585

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.07.2015 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.06.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

listopad 2021 r.