

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzinum Amara, 2 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Produkt zawiera etanol i sorbitol.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop
Przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółty roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Hydroxyzinum Amara wskazany jest w:

- objawowym leczeniu lęku,
- objawowym leczeniu świądu,
- premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Hydroxyzinum Amara stosuje się doustnie.

Produkt Hydroxyzinum Amara 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.

Dorośli

W objawowym leczeniu lęku:

50 mg/dobę w 2 do 3 dawkach podzielonych.

W ciężkich przypadkach można stosować doustnie 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 i młodzież

Stosowanie leku Hydroxyzinum Amara u dzieci należy każdorazowo skonsultować z lekarzem.

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:

- w wieku 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. doustnie w pojedynczej dawce.

Specjalne grupy pacjentów

Dostosowanie dawkowania:

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie, w zalecanych zakresach 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.
U osób w podeszłym wieku, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek:

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

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

4.3. Przeciwwskazania

Hydroxyzinum Amara przeciwwskazany jest u:

- pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, cetyryzynę, inne pochodne piperazyny, aminofilinę lub etylenodiaminę,
- pacjentów z porfirią,
- kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią,
- pacjentów ze znanym nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT,
- pacjentów 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, stosujących 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 leczniczy Hydroxyzinum Amara zawiera sorbitol 70%, nie stosować u pacjentów z rzadko występującą nietolerancją fruktozy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Hydroxyzinum Amara 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 produktu 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 produkt Hydroxyzinum Amara jest stosowany

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

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

Wpływ na układ krążenia

Stosowanie hydroksyzyny było związane z wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znanymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń rytmu serca lub jednocześnie leczonych preparatem mogącym wywołać zaburzenia rytmu serca. U pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie należy rozważyć inne metody leczenia. 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.

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.

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. działania przeciwcholinergicznego) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U osób w podeszłym wieku, w związku z wydłużonym działaniem produktu, 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 stosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Syrop zawiera niewielką ilość (0,1%) etanolu (alkohol). Stężenie alkoholu po przyjęciu dawki 100 ml syropu (odpowiadającego 200 mg hydroksyzyny) wynosi do 100 mg, co odpowiada 2 ml piwa lub 1 ml wina. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z chorobą alkoholową, u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i pacjentów z grupy wysokiego ryzyka tj. pacjenci z chorobami wątroby lub z padaczką.

Syrop zawiera sorbitol

Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Hydroxyzinum Amara z lekami działającymi depresyjnie na OUN lub z produktami o działaniu przeciwcholinergicznym należy rozważyć możliwość nasilenia działania.

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie.

Alkohol nasila działanie produktu Hydroxyzinum Amara.

Hydroxyzynum Amara działa antagonistycznie w stosunku do betahistyny oraz inhibitorów cholinesterazy.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Hydroxyzynum Amara z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Hydroxyzynum Amara osłabia zwiększające ciśnienie krwi działanie adrenaliny.

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 jego metabolitu, cetyryzyny o 20%. Hydroxyzynum Amara jest inhibitorem CYP2D6 i może w dużych dawkach powodować interakcje z substratami enzymu CYP2D6.

Hydroxyzynum Amara nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy UDP-glukuronylotransferazy, 1A1 i 1A6, w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Hamuje on izoenzymy cytochromu P450 2C9, 2C19 i 3A4, w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne w osoczu. Dlatego jest mało prawdopodobne aby hydroksyzyna wpływa niekorzystnie na metabolizm leków, które są substratami tych enzymów. Metabolit – cetyryzyna, w stężeniu 100 µM nie wykazuje działania hamującego na cytochrom P 450 (1a2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) oraz izoenzymy UDP – glukuroniltransferazy.

Ze względu na to, że hydroksyzyna jest metabolizowana przez dehydrogenazę alkoholową oraz CYP3A4/5 istnieje możliwość zwiększenia 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 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 przeciwaritmicznymi 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.

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

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną hydroksyzyny.

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu niż u matki. Do chwili obecnej nie ma istotnych danych epidemiologicznych dotyczących stosowania produktu Hydroxyzinum Amara 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.

Produktu Hydroxyzinum Amara nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Produkt Hydroxyzinum Amara jest przeciwwskazany podczas laktacji. Karmienie piersią należy przerwać, jeżeli konieczne jest leczenie hydroksyzyną.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Hydroxyzinum Amara może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji. Należy o tym poinformować pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów oraz obsługiwaniem urządzeń mechanicznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Hydroxyzinum Amara z alkoholem lub innymi 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.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca:

Rzadko: tachykardia

Częstość nieznana: komorowe zaburzenia rytmu serca (np. *torsade de pointes*), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4),

Zaburzenia oka:

Rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: suchość w jamie ustnej

Niezbyt często: nudności

Rzadko: zaparcia, wymioty

Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania:

Często: zmęczenie

Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

Częstość nieznana: zapalenie wątroby

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: senność

Często: ból głowy, sedacja

Niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, drżenie

Rzadko: drgawki, dyskineza
Zaburzenia psychiczne:
Niezbyt często: pobudzenie, splątanie,
Rzadko: dezorientacja, omamy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Rzadko: zatrzymanie moczu
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:
Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Rzadko: świąd, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, pokrzywka, zapalenie skóry
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wzmożona potliwość, utrwalona wysypka polekowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia naczyń:
Rzadko: niedociśnienie tętnicze.

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 do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, nr telefonu 22 49 21 301, nr faksu 22 49 21 309, e mail: ndl@urpl.gov.pl

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 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.

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 tianinę, jeśli zaistnieje taka konieczność.

Gdy konieczne jest podanie środka obkurczającego naczynia, należy zastosować noradrenalinę lub metaraminol. Nie należy stosować adrenaliny.

U osób z objawami przedawkowania oraz tych, u których mogą wystąpić objawy zaburzeń świadomości śpiączka lub drgawki, nie należy stosować preparatów wymiotnych ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju zachyłstowego zapalenia płuc. Jeżeli nastąpiło klinicznie znaczące spożycie leku, to można wykonać płukanie żołądka z uprzednią intubacją dotchawiczą. Istnieje niewiele danych potwierdzających działanie zastosowanego węgla aktywnego. Wątpliwe, by hemodializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek istotne znaczenie.

Nie istnieje swoista odtrutka.

Dane literaturowe wskazują, że po znacznym, zagrażającym życiu przedawkowaniu, i wystąpieniu, związanego z przedawkowaniem działania przeciwocholinergicznego, opornego na stosowanie innych produktów, skuteczne może być podanie fizostygminy w dawce terapeutycznej. Nie należy stosować fizostygminy wyłącznie w celu niedopuszczenia do zapadnięcia pacjenta w sen.

Jeśli doszło do spożycia 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 terapeutyczna: Leki psycholeptyczne. Anksjolityki

Kod ATC: N05B B01

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. 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 trwać dłużej, do 96 godzin po zastosowaniu.

Zapisy EEG u zdrowych ochotników wykazują działanie przeciwlękowe i uspokajające. Działanie anksjolityczne (przeciwlękowe) 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 odstawienia.

Początek działania

Działanie przeciwhistaminowe rozpoczyna się mniej 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 sympatykolityczne. Wykazuje 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 osiągane w ciągu około dwóch godzin po zażyciu doustnym. Po doustnym podaniu pojedynczych dawek 25 mg i 50 mg u dorosłych, stężenie maksymalne C_{max} wynosi zwykle odpowiednio 30 i 70 ng/ml. Szybkość i zakres ekspozycji na hydroksyzynę są bardzo podobne po podawaniu leku w postaci tabletek i syropu. Po kolejnej dawce podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny po podawaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego wynosi około 80%. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 50 mg, stężenie maksymalne 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 N-dealkilowany metabolit oraz O-dealkilowany metabolit o 59 godzinnym okresie 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 oceniono 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 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 leku 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

Etanol 96%, sodu benzoatan (E 211), lewomentol, aromat owoców leśnych (glikol propylenowy, woda, tracetyna, pulegon, substancje aromatyzujące, naturalne substancje aromatyzujące), sorbitol ciekły niekrystalizujący (E 420).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6 miesięcy po pierwszym otwarciu.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: butelka ze szkła oranżowego klasy III z zakrętką polietylenową (PE) lub aluminiową, zawierająca 125 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 500 ml syropu w pudełku tekturowym. Miarka do podania leku.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY I POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakład Farmaceutyczny „AMARA” Sp. z o.o.
ul. Stacyjna 5
30 – 851 Kraków

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO