

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzinum Alvogen, 10 mg, tabletki powlekane  
Hydroxyzinum Alvogen, 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 mg

Każda tabletkę zawiera 10 mg hydroksyzyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna 40,9 mg

25 mg

Każda tabletkę zawiera 25 mg hydroksyzyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna 102,3 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Hydroxyzinum Alvogen 10 mg: białe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm.

Hydroxyzinum Alvogen 25 mg: białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią dzielącą na pół po jednej stronie o średnicy około 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Objawowe leczenie lęku u dorosłych;
- Objawowe leczeniu świądu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt Hydroxyzinum Alvogen 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.

##### Objawowe leczenie lęku i niepokoju:

Zazwyczaj stosowana dawka: dorośli 50 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych.

W ciężkich przypadkach można stosować dawki do 100 mg/dobę.

### Świąd:

Dorośli: dawka początkowa 25 mg przed snem zwiększając w razie konieczności dawkę, podając po 25 mg, 3 do 4 razy na dobę.

### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy zalecanej dawki ze względu na przedłużony czas działania. U osób w podeszłym wieku, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Dzieci i młodzież*

Nie podawać tabletek dzieciom w wieku poniżej 12 lat lub masie ciała mniejszej niż 30 kg.

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

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

### Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować popijając płynem.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt Hydroxyzinum Alvogen jest przeciwwskazany u:

- pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, cetyryzynę, inne pochodne piperazyny, aminofilinę lub etylenodiaminę,
- pacjentów z porfirią,
- 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 odstę QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5),
- kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Hydroxyzinum Alvogen 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 przeciwocholinergiczne produktu Hydroxyzinum Alvogen, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z jaskrą, z utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, nużliwością mięśni lub otępieniem.

Jeśli produkt Hydroxyzinum Alvogen stosowany jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy lub z produktami leczniczymi o właściwościach przeciwocholinergicznych konieczne może być dostosowanie dawkowania (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. 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 przeciwcholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Należy rozważyć możliwość nasilenia działania podczas jednoczesnego stosowania hydroksyzyny z lekami działającymi depresyjnie na OUN lub z produktami o działaniu przeciwcholinergicznym. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie.

Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

Hydroksyzyna działa antagonistycznie w stosunku do betahistyny oraz inhibitorów cholinoesterazy. 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 zwiększające ciśnienie krwi działanie adrenaliny.

Hydroksyzyna zmniejszała działanie przeciwdrgawkowe fenytoiny u szczurów.

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 (Ki: 3,9 μM: 1,7 mg/ml) i może w dużych dawkach powodować interakcje z substratami enzymu CYP2D6.

Hydroksyzyna w stężeniu 100 µM nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy UDP-glukuronylotransferazy 1A1 i 1A6, w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Hamuje ona izoenzymy 2C9, 2C19 i 3A4 cytochromu P450, w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne w osoczu (IC50: 103 do 140 µM; 46 do 52 µg/ml). Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hydroksyzyna wpływała niekorzystnie na metabolizm leków, które są substratami tych enzymów.

Metabolit hydroksyzyny – 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.

#### 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, moksyflokscacyna), 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. W przypadku, kiedy hamowany jest tylko jeden ze szlaków metabolicznych, inny może częściowo go kompensować.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę w trakcie leczenia hydroksyzyną.

#### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną.

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 Hydroksyzinum Alvogen 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.

#### Karmienie piersią

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących wydzielania hydroksyzyny do mleka matki, 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.

## Płodność

Nie ma żadnych danych dotyczących wpływu chlorowodoru hydroksyzyny na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Hydroxyzinum Alvogen może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji. Należy o tym poinformować pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów oraz obsługiwaniem maszyn. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Hydroxyzinum Alvogen z alkoholem lub innymi lekami uspokajającymi, gdyż nasila to ich działanie.

## **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

### Badania kliniczne

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

*Podanie doustne hydroksyzyny.*

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaobserwowano następujące działania niepożądane związane z cetyryzyną, głównym metabolitem hydroksyzyny, które mogą wystąpić również po podaniu hydroksyzyny: trombocytopenia, 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.

### Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu

Poniższa lista zawiera działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymienione zgodnie z częstością występowania i klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); 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  
Niezbędnie często: zawroty głowy, bezsensowność, drżenie  
Rzadko: drgawki, dyskineza

- Zaburzenia oka:  
Rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie
  
- Zaburzenia serca:  
Rzadko: częstoskurcz komorowy  
Częstość nieznana: komorowe zaburzenia rytmu serca (np. *torsade de pointes*), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).
  
- Zaburzenia naczyniowe:  
Bardzo rzadko: niedociśnienie tętnicze
  
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:  
Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli
  
- Zaburzenia żołądka i jelit:  
Niezbędnie często: nudności  
Rzadko: zaparcia, wymioty
  
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:  
Rzadko: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby  
Częstość nieznana: zapalenie wątroby
  
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:  
Rzadko: świąd, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, pokrzywka, zapalenie skóry  
Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), obrzęk naczynioruchowy, utrwalona wysypka pęcherzykowa, wzmożona potliwość
  
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych:  
Rzadko: zatrzymanie moczu
  
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:  
Niezbędnie często: złe samopoczucie, gorączka

#### 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, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Objawy obserwowane po znacznym przedawkowaniu wiązały się głównie z nadmiernym działaniem depresyjnym na OUN lub paradoksalnym pobudzeniem OUN. Do objawów zaliczają się nudności, wymioty, tachykardia, zwiększona ciepłota ciała, senność, zaburzenia odruchu żrenicznego, drżenie, splątanie lub omamy. W następstwie tych działań mogą wystąpić zaburzenia świadomości, depresja

oddechowa, drgawki, niedociśnienie tętnicze. Może pojawić się pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa.

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

W razie znacznego 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 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 syropu z wymiotnicy ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju zachyłstowego zapalenia płuc. Jeżeli nastąpiło klinicznie znaczące spożycie leku można wykonać płukanie żołądka, z uprzednią intubacją dotchawiczą.

Wątpliwe jest, by hemodializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek istotne znaczenie. Nie istnieje swoista odtrutka.

Dane literaturowe wskazują, że w przypadku silnego, zagrażającego życiu działania przeciwcholinergicznego opornego na stosowanie innych środków, 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 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 farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne. Anksjolityki pochodne difenylometanu  
Kod ATC: N05B B01

Hydroksyzyna jest substancją psycholeptyczną i przeciwłękową (środek uspokajający). Substancja czynna, hydroksyzyny chlorowodorek, jest pochodną difenylometanu, chemicznie niezwiązaną z fenotiazynami, rezerpiną, meprobamatem czy benzodiazepinami.

#### Mechanizm działania

Hydroksyzyny chlorowodorek 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 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 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 sympatykolityczne. 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 osiągane w ciągu około dwóch godzin po przyjęciu 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. 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, 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 metabolitu cetyryzyny, kwasu karboksylowego (około 45% dawki doustnej) bierze udział dehydrogenaza alkoholowa. Metabolit ten wywiera istotne działanie blokujące na obwodowe receptory  $H_1$ . Zidentyfikowano inne metabolity, 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 po podaniu doustnym. Cetyryzyna, jest w postaci niezmienionej głównie wydalana z moczem (25% dawki doustnej hydroksyzyny).

### *Szczególne grupy pacjentów*

#### 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 i młodzież

Farmakokinetykę hydroksyzyny oceniano u 12 dzieci ( $6,1 \pm 4,6$  lat;  $22,0 \pm 12,0$  kg mc.) po podaniu doustnie 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 niewydolnością wątroby wtórną do pierwotnej żółciowej marskości wątroby, całkowity klirens leku wynosi 66% wartości klirensu u osób zdrowych. Okres półtrwania wydłuża się do 37 godzin, a stężenie metabolitu cetyryzyny w surowicy jest większe niż u młodych osób z prawidłową czynnością wątroby. Ponieważ eliminacja hydroksyzyny u pacjentów z niewydolnością wątroby jest zaburzona, należy u pacjentów z niewydolnością wątroby zmniejszyć dawkę dobową lub częstość dawkowania (patrz punkt 4.2).

### Niewydolność nerek

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 8 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny:  $24 \pm 7$  ml/min). Ekspozycja (AUC) na hydroksyzynę nie uległa istotnej zmianie, podczas gdy ekspozycja na kwas karboksylowy zwiększyła się. Metabolit ten nie jest skutecznie usuwany dializą. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się cetyryzyny po wielokrotnym podaniu hydroksyzyny, należy zmniejszyć dawkę dobową hydroksyzyny u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na szczurach wykazały potencjalne działanie teratogenne i embriotoksyczne hydroksyzyny po podaniu dawek  $50$  mg/kg/dobę lub wyższych.

Liczne badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały potencjalnego działania genotoksycznego hydroksyzyny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

Badania *in vitro* wykazały wpływ hydroksyzyny na sercowe prądy jonowe.

W zależności od stężenia hydroksyzyny obserwowano wydłużenie lub skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego w wyizolowanych włóknach Purkiniego psa oraz hamowanie prądu potasowego (IKr) w kanałach hERG wyizolowanych z komórek ssaków. Wpływ na kanał potasowy hERG obserwowano przy stężeniu 40 razy wyższym niż stężenie terapeutyczne po zastosowaniu dawki  $50$  mg.

W badaniach *in vivo* na psach nie obserwowano wpływu na odstęp QTC.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Hypromeloza (E 464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 6000

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt Hydroxyzinum Alvogen jest zapakowany w pojemniki z HDPE z wieczkiem z HDPE/LDPE i blistry z folii PVDC/PVC/Aluminium.

10 mg:

Blistry: 25, 30 i 100 tabletek

Pojemniki HDPE: 25, 100 i 250 tabletek

25 mg:

Blistry: 10, 20, 25, 30, 60 i 100 tabletek

Pojemniki HDPE: 25, 100 i 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować w obrocie.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Alvogen IPCo S.ar.I

5, Rue Heienhaff

L- I 736, Senningerberg

Luksemburg

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg:

25 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**