

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzinum VP, 2 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: maltitol ciekły 640 mg/ml, glikol propylenowy 5,16 mg/ml, benzoesan sodu 2 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Przejrzysty roztwór o świeżym owocowym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie lęku.

Objawowe leczenie świądu.

Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Hydroxyzinum VP 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

Objawowe leczenie lęku:

50 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych.

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

Objawowe leczenie świądu:

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg przed snem. W późniejszym okresie, w razie konieczności, dawkę można zwiększyć do 25 mg, 3 do 4 razy na dobę.

Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi:

Po 50 mg w dwóch podaniach lub 100 mg w pojedynczej dawce doustnie.

Szczególne grupy pacjentów

Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie, w zakresie zalecanych dawek, zależnie od reakcji pacjenta na leczenie.

Dzieci i młodzież

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

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

Objawowe leczenie świądu:

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

Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi:

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

Skumulowana dawka dobową nie powinna przekraczać 2 mg/kg mc. na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie należy rozpoczynać stosując połowę dawki zalecanej dla młodszych osób dorosłych.

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

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

Ponieważ u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek wydalanie cetyryzyny (która jest metabolitem hydroksyzyny) jest zmniejszone, należy u nich stosować mniejsze dawki produktu leczniczego Hydroxyzinum VP.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Hydroxyzinum VP stosuje się doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, cetyryzynę, inne pochodne piperazyny, aminofilinę, etylenodiaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porfiria
- Ciąża i karmienie piersią
- 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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Hydroxyzinum VP u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do drgawek.

Ze względu na potencjalne działanie przeciwocholinergiczne, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Hydroxyzinum VP u pacjentów z jaskrą, utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, miastenią i otępieniem.

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Hydroxyzinum VP z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy lub lekami o właściwościach przeciwocholinergicznym, konieczne może być dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania produktu leczniczego Hydroxyzinum VP pacjent powinien unikać spożywania alkoholu (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.

Dzieci i młodzież

Małe dzieci są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Występowanie drgawek zgłaszano u dzieci częściej, niż u osób dorosłych.

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).

Pacjenci z niewydolnością wątroby i osoby z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

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

Hydroxyzinum VP zawiera maltitol ciekły

Produkt leczniczy może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna 2,3 kcal/g. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Hydroxyzinum VP zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 50 ml (co odpowiada maksymalnej dawce dobowej), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Hydroxyzinum VP zawiera glikol propylenowy

Produkt leczniczy zawiera 5,16 mg glikolu propylenowego w 1 ml roztworu, co stanowi ekwiwalent 258 mg/ 50 ml.

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

Hydroxyzinum VP zawiera benzoosan sodu

Produkt leczniczy zawiera 2 mg soli kwasu benzooesowego w 1 ml co odpowiada 100 mg/ 50 ml.

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).

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 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, gdy hamowany jest tylko jeden ze szlaków metabolicznych, drugi może częściowo go kompensować.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Hydroksyzinum VP z lekami działającymi depresyjnie na OUN lub produktami o działaniu przeciwcholinergicznym należy mieć na uwadze możliwe nasilenie ich działania. Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie.

Alkohol nasila działanie produktu leczniczego Hydroksyzinum VP.

Hydroksyzyna działa antagonistycznie w stosunku do betahistyny i inhibitorów cholinesterazy. Osłabia również wpływ adrenaliny na ciśnienie tętnicze.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Hydroksyzinum VP jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach hydroksyzyna zmniejszała działanie przeciwdrgawkowe fenytoiny.

Wykazano, że cymetydyna podawana w dawce 600 mg dwa razy na dobę zwiększa stężenie hydroksyzyny w surowicy o 36%, a stężenie jej metabolitu, cetyryzyny, zmniejsza o 20%.

Hydroksyzyna nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy 1A1 i 1A6 UDP glukuronylotransferazy w ludzkich mikrosomach wątrobowych.

Jest inhibitorem CYP2D6 i może w dużych dawkach powodować interakcje z lekami będącymi substratami dla enzymu CYP2D6. Hamuje również izoenzymy cytochromu P450 2C9, 2C19 i 3A4, jednak dopiero w stężeniach znacznie większych, niż maksymalne stężenia jakie osiąga w osoczu (tj. IC50: 103 do 140 μ M; 46 do 52 μ g/ml), w związku z czym jest mało prawdopodobne by hydroksyzyna wpływała niekorzystnie na metabolizm leków będących substratami dla tych enzymów.

Cetyryzyna (metabolit hydroksyzyny), w stężeniu 100 µM nie wykazuje działania hamującego na cytochrom P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4), ani izoenzymy UDP-glukuronylotransferazy.

Wpływ na wyniki badań

Ponieważ produkt leczniczy Hydroksyzinum VP może wpływać na wyniki testów alergicznych oraz testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną, nie należy go stosować przez co najmniej 5 dni poprzedzających wykonanie takich testów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową i osiąga w organizmie płodu stężenie większe niż u matki. Do chwili obecnej nie ma istotnych danych epidemiologicznych dotyczących stosowania produktu Hydroksyzinum VP podczas ciąży.

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

Produkt Hydroksyzinum VP jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3)

Karmienie piersią

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka matki u ludzi. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących tego wydzielenia, jednak obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące hydroksyzynę. Dlatego produkt leczniczy Hydroksyzinum VP jest przeciwwskazany do stosowania podczas laktacji (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią należy przerwać, jeśli konieczne jest stosowanie produktu Hydroksyzinum VP.

Wpływ na płodność

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Hydroksyzinum VP może zaburzać reakcje i zdolność koncentracji. Należy o tym poinformować pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych oraz obsługiwaniem urządzeń mechanicznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Hydroksyzinum VP z innymi lekami uspokajającymi lub alkoholem, ponieważ nasila to ich działanie.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Podsumowanie

Działania niepożądane są związane przede wszystkim z depresyjnym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) lub paradoksalnym działaniem pobudzającym OUN, z działaniem przeciwocholinergicznym lub z reakcjami nadwrażliwości.

Dane pochodzące z badań klinicznych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które obserwowano u co najmniej 1% pacjentów w badaniach klinicznych z hydroksyzyną, kontrolowanych przy użyciu placebo.

W badaniach tych uczestniczyło 735 pacjentów, którzy przyjmowali hydroksyzynę w dawce 50 mg/dobę oraz 630 osób przyjmujących placebo.

Działanie	Występowanie u pacjentów	Występowanie u osób
-----------	--------------------------	---------------------

niepożądane	przyjmujących hydroksyzynę (%)	przyjmujących 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

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.

Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu. Zestawiono je według układów i częstości występowania. Częstość występowania określono 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).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje nadwrażliwości
	bardzo rzadko	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	pobudzenie, splątanie
	rzadko	dezorientacja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	senność
	często	ból głowy, sedacja
	niezbyt często	zawroty głowy, bezsenność, drżenie
	rzadko	drgawki, dyskineza
Zaburzenia oka	rzadko	zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	rzadko	tachykardia
	częstość nieznana	komorowe zaburzenia rytmu serca (np. <i>torsade de pointes</i>), 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	często	suchość błony śluzowej jamy ustnej
	niezbyt 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	obrzęk naczynioruchowy, 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

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, PL-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

Objawy obserwowane po znacznym przedawkowaniu związane są 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 w późniejszym okresie obniżenie poziomu świadomości, depresja oddechowa, drgawki, niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia rytmu serca oraz pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa.

W przypadku znacznego przedawkowania konieczne jest ściśle kontrolowanie drożności dróg oddechowych, oddychania i krążenia (ciągły zapis EKG) oraz zapewnienie odpowiedniej podaży tlenu. Monitorowanie akcji serca oraz ciśnienia tętniczego należy prowadzić 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 zajdzie taka konieczność.

Jeśli zajdzie konieczność podania środka obkurczającego naczynia, należy zastosować noradrenalinę lub metaraminol. Nie należy stosować adrenaliny.

U tych pacjentów z objawami przedawkowania, u których mogą wystąpić objawy zaburzeń świadomości, śpiączka lub drgawki, nie należy stosować preparatów wymiotnicy ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc. Jeśli doszło do spożycia leku w klinicznie istotnej ilości, można wykonać płukanie żołądka po uprzednim wykonaniu intubacji dotchawiczej.

Istnieje niewiele danych potwierdzających skuteczność stosowania węgla aktywowanego.

Wątpliwe jest, by hemodializa czy hemoperfuzja miały istotne zastosowanie w leczeniu pacjentów, którzy przedawkowali hydroksyzynę.

Brak jest swoistej odtrutki.

Dane literaturowe wskazują, że w przypadku wystąpienia silnego, zagrażającego życiu działania przeciwocholinergicznego opornego na stosowanie innych preparatów, skuteczne może okazać się podanie fizostygminy w dawce terapeutycznej. Fizostygminy nie należy stosować wyłącznie w celu niedopuszczenia do zapadnięcia pacjenta w sen.

W przypadku jednoczesnego spożycia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, stosowanie fizostygminy może wywołać drgawki i oporne na leczenie zatrzymanie akcji serca. Stosowania

fizostygminy należy również unikać u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia bodźców w obrębie serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, anksjolityki.
Kod ATC: N05BB01

Chlorowodorek hydroksyzyny jest pochodną difenylometanu, chemicznie niezwiązaną z fenotiazynami, rezerpiną, meprobamatem czy benzodiazepinami.

Mechanizm działania

Chlorowodorek hydroksyzyny nie hamuje czynności kory mózgowej. Jego działanie może polegać na hamowaniu aktywności niektórych obszarów podkorowych ośrodkowego układu nerwowego.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela zostało wykazane doświadczalnie i potwierdzone klinicznie, natomiast działanie przeciwwymiotne wykazano przy użyciu próby apomorfinowej i próby veriloidowej. Badania farmakologiczne i kliniczne wskazują, że hydroksyzyna stosowana w dawkach terapeutycznych nie zwiększa wydzielania ani kwasowości kwasu żołądkowego i 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, że hydroksyzyna jest skuteczna w zmniejszaniu świądu w różnych postaciach pokrzywki, wyprysku i zapalenia skóry. U pacjentów z niewydolnością wątroby działanie przeciwhistaminowe pojedynczej dawki hydroksyzyny może ulec wydłużeniu do 96 godzin od zastosowania.

Na podstawie zapisów EKG wykonanych u zdrowych ochotników przyjmujących hydroksyzynę stwierdzono, że wykazuje ona działanie anksjolityczno-sedacyjne. Działanie anksjolityczne potwierdzono u pacjentów przy użyciu różnych klasycznych testów 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 hydroksyzyny na dobę w dawce jednorazowej lub w dawkach podzielonych. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi stwierdzono 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 około 1 godzinę po podaniu doustnym produktu, natomiast działanie sedacyjne po 5-10 minutach od przyjęcia doustnego hydroksyzyny w postaci syropu i po 30-45 minutach od przyjęcia doustnego w postaci tabletek.

Hydroksyzyna działa również spazmolitycznie i sympatykolitycznie oraz łagodnie przeciwbólowo. Charakteryzuje ją niewielkie powinowactwo do receptorów muskarynowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydroksyzyna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}), wynoszące u osób dorosłych zwykle 30 i 70 ng/ml po podaniu doustnym pojedynczych dawek odpowiednio 25 i 50 mg, osiąga około 2 godziny od przyjęcia doustnego. Szybkość i zakres ekspozycji na hydroksyzynę są bardzo podobne podczas podawania

jej w postaci tabletek i w postaci syropu. Po kolejnej dawce podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny po podaniu doustnym wynosi 80% tej, jaką obserwuje się po podaniu domięśniowym. Po podaniu domięśniowym 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. Jej stężenie w skórze jest większe niż w surowicy, zarówno po pojedynczym, jak i po wielokrotnym podaniu.

Hydroksyzyna przechodzi przez barierę krew-mózg oraz przez barierę łożyskową, osiągając większe stężenia w organizmie płodu niż 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 również kilka innych metabolitów, w tym metabolit N-dealkilowany oraz metabolit O-dealkilowany o okresie półtrwania w osoczu wynoszącym 59 godzin. Ich metabolizm odbywa się głównie przy udziale CYP3A4/5.

Eliminacja

U dorosłych okres półtrwania hydroksyzyny wynosi około 14 godzin (zakres: 7–20 godzin). Pozorny całkowity klirens, określony w badaniach, wynosi 13 ml/min/kg mc. Tylko 0.8% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Główny metabolit (cetyryzyna) jest wydalany z moczem (25% dawki doustnej i 16% dawki domięśniowej hydroksyzyny).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 9 zdrowych osób w podeszłym wieku ($69,5 \pm 3,7$ lat), którym podawano ją doustnie w pojedynczej dawce wynoszącej 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. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zmniejszenie dawki dobowej hydroksyzyny (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Farmakokinetykę hydroksyzyny analizowano u 12 dzieci ($6,1 \pm 4,6$ lat; $22,0 \pm 12,0$ kg mc.), którym podawano ją doustnie w pojedynczej dawce wynoszącej 0,7 mg/kg mc. W badanej grupie pozorny klirens osoczowy był około 2,5 raza większy niż u dorosłych, natomiast okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych (wynosił około 4 godziny u rocznych pacjentów i 11 godzin u czternastoletnich uczestników badania). U dzieci konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z wtórną niewydolnością wątroby spowodowaną pierwotną, żółciową marskością wątroby, całkowity klirens hydroksyzyny wynosił 66% klirensu osób zdrowych. Okres półtrwania był wydłużony do 37 godzin, a stężenie głównego metabolitu (cetyryzyny) w surowicy krwi było większe niż u młodych osób z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zmniejszyć dawkę dobową hydroksyzyny, lub zmniejszyć częstość jej dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością 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 główny metabolit (cetyryzynę), zwiększył się. Cetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy – aby uniknąć znacznego jej nagromadzenia po wielokrotnych dawkach

hydroksyzyny, u pacjentów z niewydolnością nerek dawkę dobową produktu Hydroxyzinum VP należy zmniejszyć (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)
Maltitol ciekły
Glikol propylenowy
Aromat Tutti-Frutti
Woda oczyszczona
Kwas solny stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki po 120 ml: 48 dni

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki po 200 ml: 80 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego (typu III) o pojemności 125 ml lub 200 ml, zamknięta polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci typu „child-proof” i z zabezpieczeniem gwarancyjnym. Do butelki dołączona jest miarka z polipropylenu o pojemności 15 ml. Opakowanie zewnętrzne – tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 120 ml lub 200 ml.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20279

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 czerwca 2012
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 kwietnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO