

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzinum VP, 10 mg, tabletki powlekane
Hydroxyzinum VP, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydroxyzinum VP, 10 mg: 1 tabletka powlekana zawiera 10 mg hydroksyzyny chlorowodoru (*Hydroxyzini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (21,00 mg na tabletkę powlekaną), czerwień koszenilowa, lak (E124) (0,127 mg na tabletkę powlekaną).

Hydroxyzinum VP, 25 mg: 1 tabletka powlekana zawiera 25 mg hydroksyzyny chlorowodoru (*Hydroxyzini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (11,20 mg na tabletkę powlekaną), czerwień koszenilowa, lak (E124) (0,580 mg na tabletkę powlekaną).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Hydroxyzinum VP, 10 mg: różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana.

Hydroxyzinum VP, 25 mg: ciemnoróżowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana.

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 na dobę w 2 lub 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 dostosować indywidualnie, w zalecanym zakresie dawek, w zależności 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 m.c. na dobę do 2 mg/kg mc. 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.

Dla dzieci w wieku od 12 miesięcy do 6 lat zalecane jest stosowanie produktu leczniczego zawierającego hydroksyzynę w postaci syropu doustnego, który zapewnia właściwe dawkowanie i nie powoduje ryzyka zachłyśnięcia.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Leczenie należy rozpoczynać stosując połowę dawki zalecanej dla 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.

Tabletki należy przyjmować po posiłkach i popijać wodą. Nie należy ich rozgryzać.

4.3. Przeciwwskazania

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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, miastenią oraz 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)

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

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

Czerwień koszenilowa

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

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 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.

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 hydroksyzyny z lekami działającymi depresyjnie na OUN lub z produktami o działaniu przeciwocholinergicznym należy rozważyć możliwość nasilenia działania. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie.

Również alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

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

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

W badaniach przeprowadzonych na szczurach 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 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 substratami enzymu CYP2D6. Hamuje również izoenzymy cytochromu P450 2C9, 2C19 i 3A4, jednak dopiero w stężeniach znacznie większych, niż maksymalne stężenia jakie osiąga w osoczu (IC₅₀: 103 do 140 μM; 46 do 52 μg/ml), w związku z czym jest mało prawdopodobne, by hydroksyzyna wpływała niekorzystnie na metabolizm leków będących substratami 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 na izoenzymy UDP-glukuronylotransferazy.

Wpływ na wyniki badań

Ponieważ produkt leczniczy Hydroxyzinum 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 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 ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu. Produkt Hydroxizinum 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 wydzielania, jednak obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące hydroksyzynę. Dlatego produkt leczniczy Hydroxizinum VP jest przeciwwskazany do stosowania podczas laktacji (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią należy przerwać, jeżeli konieczne jest stosowanie produktu Hydroxizinum VP.

Wpływ na płodność

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Hydroxizinum VP może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji. Należy o tym poinformować pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych oraz obsługiwaniem urządzeń mechanicznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Hydroxizinum VP z alkoholem lub innymi lekami uspokajającymi, 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 przeciwcholinergicznym 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 50mg/dobę oraz 630 osób przyjmujących placebo.

Działanie niepożądane	Występowanie u pacjentów przyjmujących hydroksyzynę (%)	Występowanie u osób 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	często	sedacja
	niezbyt często	zawroty głowy, bezsenność, drżenie
	rzadko	drgawki, dyskineza
	częstość nieznana	senność, ból głowy
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	niezbyt często	nudności
	rzadko	zaparcia, wymioty
	częstość nieznana	suchość błony śluzowej jamy ustnej
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 przeciwcholinergicznym, 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 i 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 rozwoju zachyłstowego zapalenia płuc. Jeżeli 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 lub 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 przeciwcholinergicznego 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 mózgu. Jego działanie może polegać na hamowaniu aktywności niektórych głównych obszarów podkorowych ośrodkowego układu nerwowego.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela zostało udowodnione doświadczalnie i potwierdzone klinicznie, natomiast działanie przeciwwymiotne wykazano w próbie apomorfinowej i w próbie 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 przeciwydzielnicze. 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 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 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 mg i 50 mg, osiąga około 2 godzin 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 barierę łożyskową, osiągając większe stężenia 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 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% 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. Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej hydroksyzyny u pacjentów w podeszłym wieku (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 0,7 mg/kg mc. W badanej grupie pozorny klirens osoczowy był około 2,5 razy większy niż u dorosłych, natomiast okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych (wynosił on około 4 godzin u rocznych pacjentów oraz 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

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 25
Talk
Magnezu stearynian

Skład otoczki:
Talk
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Kwas cytrynowy jednowodny
Trietylu cytrynian
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Symetykon
Czerwień koszenilowa, lak (E 124)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku,
30 tabletek powlekanych lub 60 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hydroxyzinum VP, 10 mg, tabletki powlekane, pozwolenie nr R/1887
Hydroxyzinum VP, 25 mg, tabletki powlekane, pozwolenie nr R/1888

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

Hydroxyzinum VP, 10 mg, tabletki powlekane
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.1983 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.10.2013 r.

Hydroxyzinum VP, 25 mg, tabletki powlekane:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.1983 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO