

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzynum PPH, 10 mg, tabletki powlekane
Hydroxyzynum PPH, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg hydroksyzyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna 40,9 mg

25 mg

Każda tabletki powlekana 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

Tabletki powlekane

Hydroxyzynum PPH, 10 mg: białe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm.

Hydroxyzynum PPH, 25 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią dzielącą na pół po jednej stronie i średnicy około 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hydroxyzynum PPH wskazany jest w:

- objawowym, leczeniu lęku u dorosłych;
- objawowym leczeniu świądu;
- premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Hydroxyzynum PPH 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.

Dawkowanie

- W objawowym leczeniu lęku:

50 mg na dobę w 2-3 dawkach podzielonych.

W ciężkich przypadkach można stosować doustnie dawki do 100 mg na 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:

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie hydroksyzyny u pacjentów w podeszłym wieku nie jest zalecane. W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu, zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy zalecanej dawki. U pacjentów w podeszłym wieku, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ze względu na zmniejszone wydalanie metabolitu leku, cetyryzyny, należy zmniejszyć stosowane dawki.

Dzieci (w wieku od 12 miesięcy) i młodzież

W objawowym leczeniu świądu:

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

W premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi:

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

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

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

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Hydroxyzinum PPH stosuje się doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Hydroxyzinum PPH 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;
- u pacjentów z porfirią;
- u pacjentów ze znanym nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.
- u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym ze stwierdzoną chorobą układu krążenia, znaczącymi zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipomagnezemia), nagłą śmiercią sercową w wywiadzie rodzinnym, 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),
- u 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 pacjentom ze zwiększoną skłonnością do drgawek.

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

Ze względu na potencjalne działanie przeciwocholinergiczne, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z jaskrą, pacjentów z utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, *miasthenia gravis* oraz otępieniem.

Może być konieczne dostosowanie dawkowania, jeśli hydroksyzyna jest stosowana jednocześnie z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy lub z lekami o właściwościach przeciwocholinergicznych (patrz punkt 4.5).

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

Wpływ na układ krążenia

Wydłużenie odstępu QT

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 trwania leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Leczenie hydroksyzyną należy przerwać, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą być związane z zaburzeniami rytmu serca. Pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Należy poinstruować pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy związane z sercem.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się stosowania hydroksyzyny u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na zmniejszoną eliminację hydroksyzyny w tej grupie pacjentów, w porównaniu do pacjentów dorosłych, oraz ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. działanie przeciwocholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć stosowane dawki (patrz punkt 4.2).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania hydroksyzyny z produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na OUN lub z produktami leczniczymi 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 cholinesterazy. Leczenie należy przerwać na co najmniej 5 dni przed przeprowadzeniem testów na alergię lub testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną, aby uniknąć wpływu na wyniki tych badań.

Należy unikać jednoczesnego podawania hydroksyzyny z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Hydroksyzyna osłabia działanie adrenaliny (epinefryny) zwiększające ciśnienie krwi.

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 i, w dużych dawkach, powoduje interakcje z substratami enzymu CYP2D6.

Hydroksyzyna w stężeniu 100 μM nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy 1A1 i 1A6 UDP-glukuronylotransferazy, w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Hamuje ona izoenzymy 2C9, 2C19 i 3A4 cytochromu P450, w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne w osoczu (IC_{50} : 103 do 140 μM ; 46 do 52 $\mu\text{g/ml}$). Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hydroksyzyna wpływała niekorzystnie na metabolizm leków, które są substratami tych enzymów.

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

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, hydroksychlorochina), 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

Wskazane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z lekami wywołującymi bradykardię i hipokaliemię.

Hydroksyzyna jest metabolizowana przez dehydrogenazę alkoholową oraz CYP3A4/5 i 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 / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w celu zapobiegania ciąży w czasie 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 hydroksyzynę w późnej ciąży i (lub) podczas porodu, odnotowano następujące zdarzenia bezpośrednio lub dopiero po kilku godzinach po urodzeniu: hipotonię, zaburzenia ruchowe, w tym zaburzenia pozapiramidowe, ruchy kloniczne, depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu.

Z tego powodu 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 kobiecego, 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

Dane dotyczące wpływu hydroksyzyny chlorowodoru na płodność nie są dostępne. Badania na zwierzętach z zastosowaniem hydroksyzyny chlorowodoru nie wykazały negatywnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Hydroksyzyna może powodować zmęczenie, zawroty głowy, sedację, zaburzenia widzenia i w ten sposób wywierać umiarkowany do znacznego wpływ na zdolność reakcji i koncentracji, szczególnie w dużych dawkach i (lub) w przypadku jednoczesnego stosowania alkoholu lub leków uspokajających. Należy o tym poinformować pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów oraz obsługiwaniem maszyn. Należy unikać jednoczesnego stosowania leku Hydroksyzinum PPH z alkoholem lub innymi lekami uspokajającymi, gdyż nasila to ich działanie.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Podsumowanie

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

Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i szacowaną częstością występowania. 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).

Hydroksyzyna - podanie doustne

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 dawkach do 50 mg na dobę oraz 630 pacjentów przyjmujących placebo.

Działania niepożądane (zalecane określenie)	Częstość występowania (% działań niepożądanych) hydroksyzyna	Częstość występowania (% działań niepożądanych) placebo
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Senność	Bardzo często (13,74)	Często (2,70)
Ból głowy	Często (1,63)	Często (1,90)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Suchość w jamie ustnej	Często (1,22)	Niezbyt często (0,63)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Zmęczenie	Często (1,36)	Niezbyt często (0,63)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaobserwowano następujące działania niepożądane związane z cetyryzyną, głównym metabolitem hydroksyzyny, i mogą one potencjalnie wystąpić również po podaniu hydroksyzyny: trombocytopenia, agresja, depresja, tiki, dystonia, parestezja, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, biegunka, trudności w oddawaniu moczu, mimowolne oddawanie moczu, astenia, obrzęk

Szczególne grupy pacjentów

Brak danych.

Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu:

Poniższa lista zawiera działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania. 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

Niezbyt często: zawroty głowy, bezsensowność, drżenie

Rzadko: drgawki, dyskineza

Częstość nieznana: utrata przytomności (omdlenie)

Zaburzenia oka:

Rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie

Zaburzenia serca:

Rzadko: tachykardia

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

Zaburzenia naczyń:

Rzadko: niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit:
Niezbędny 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 naczyń ruchomy, wzmożona potliwość, utrwalona wysypka polekowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona
Częstość nieznana: zmiany pęcherzowe (np. martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pemfigoid)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Rzadko: zatrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Często: zmęczenie
Niezbędny często: złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne:
Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy obserwowane po znacznym przedawkowaniu wiążą się głównie z nadmiernym działaniem przeciwcholinergicznym, depresją lub paradoksalnym pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy obejmują nudności, wymioty, tachykardię, gorączkę, senność, zaburzenia odruchu źrenicznego, drżenie, splątanie oraz omamy, następnie może wystąpić obniżony poziom świadomości, depresja oddechowa, drgawki lub niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia) oraz pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa.

Postępowanie

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 (norepinefrynę) lub metaraminol. Nie należy stosować adrenaliny (epinefryny).

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.

Istnieje niewiele danych potwierdzających działanie zastosowanego węgla aktywnego.

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

Nie istnieje swoista odtrutka.

Dane literaturowe wskazują, że w przypadku silnego, zagrażającego życiu działania przeciwocholinergicznego, opornego na stosowanie innych 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,
kod ATC: N05BB01

Substancja czynna, hydroksyzyny chlorowodorek, jest pochodną difenylometanu, chemicznie nie związaną z fenotiazynami, rezerpiną, meprobamatem czy benzodiazepinami.

Mechanizm działania

Hydroksyzyny chlorowodorek nie hamuje czynności kory mózgu, ale jej 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. 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 zaburzeniach czynności wątroby, działanie przeciwhistaminowe po zastosowaniu pojedynczej dawki może ulec wydłużeniu do 96 godzin.

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 przebudzenia 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 więcej po 1 godzinie od podania produktu w postaci doustnej. Działanie sedacyjne rozpoczyna się po 5-10 minutach od doustnego podania syropu i po 30-45 minutach od podania tabletek.

Hydroksyzyna wykazuje również działanie spazmolityczne i sympatykolytyczne. Hydroksyzyna 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 podaniu 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 przy podawaniu leku w postaci tabletek i syropu. Po kolejnej dawce podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego wynosi około 80%. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 50 mg, 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 od 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 (około 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-godzinym 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). Pozomy całkowity klirens określony w badaniach po podaniu doustnym 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).

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 doustnym podaniu pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. Pozorny klirens osoczowy był około 2,5 razy większy niż u dorosłych. Okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych. Wynosił on około 4 godziny u rocznych pacjentów oraz 11 godzin u pacjentów czternastoletnich. U dzieci konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z wtórnymi zaburzeniami czynności wątroby spowodowanymi pierwotną żółciową marskością wątroby, 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 zaburzeniami czynności wątroby, należy zmniejszyć dawkę dobową lub częstość dawkowania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 dializy. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się cetyryzyny po wielokrotnych dawkach hydroksyzyny, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności 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, nieopisanym we wcześniejszych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

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

Hydroksyzinum PPH jest pakowany w pojemniki z HDPE z wieczkiem z HDPE/LDPE oraz blistry PVDC/PVC/Aluminium.

10 mg:
Blistry: 25, 30, 100 tabletek
Pojemniki HDPE: 25, 100, 250 tabletek

25 mg:
Blistry: 10, 20, 25, 30, 60, 100 tabletek
Pojemniki HDPE: 25, 100, 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg:
Pozwolenie Nr 23839

25 mg:
Pozwolenie Nr 23840

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.12.2021 r.