

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzinum Aflofarm, 2 mg/mL, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 mL syropu zawiera:

2711 mg sacharozy;

4,519 mg sodu benzoesanu (E211);

4,446 mg glikolu propylenowego (E1520);

3,01 mg sodu

cytral

geraniol

farnezol

linalol

cytronellol

limonen

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Płyn o barwie jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowe lęku u dorosłych
- Objawowe leczenie świądu
- Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie zależnie od reakcji pacjenta.

W opakowaniu znajduje się miarka ułatwiająca dawkowanie.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie

Dorośli

W objawowym leczeniu lęku:

50 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

W objawowym leczeniu świądu:

leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg przed snem i kontynuować zwiększając w miarę potrzeby dawkę do 25 mg 3 lub 4 razy na dobę.

W premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi:

50 do 100 mg w dawce jednorazowej.

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

Dzieci

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

W objawowym leczeniu świądu:

Dzieci w wieku od 3 do 6 lat: 5 do 15 mg/dobę, maksymalnie 50 mg/dobę, w dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat: 15 do 25 mg/dobę, maksymalnie 50 do 100 mg/dobę, w dawkach podzielonych.

W premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi:

0,6 mg/kg mc. w dawce jednorazowej.

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

U osób w podeszłym wieku oraz chorych z zaburzeniami czynności wątroby i nerek zaleca się rozpocząć podawanie produktu leczniczego od połowy zalecanej dawki.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek dawkę należy zmniejszyć ze względu na zwolniony metabolizm i wydalanie zarówno hydroksyzyny jak i jej metabolitów (m. in. cetyryzyny).

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

Produkt Hydroksyzinum Aflofarm należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na cetyryzynę, inną pochodną piperazyny, aminofilinę lub etylenodiaminę.
- Okres ciąży i karmienia piersią.
- 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 odstęp 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

U pacjentów z uszkodzeniem nerek lub wątroby dawkę leku należy zmniejszyć (patrz pkt. 4.2).

Hydroksyzynę należy stosować ostrożnie u chorych z obniżonym progiem drgawkowym. Małe dzieci są bardziej podatne na wystąpienie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U dzieci częściej niż u dorosłych zgłaszano wystąpienie drgawek po podaniu hydroksyzyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnością do arytmii lub przyjmujących leki antyarytmiczne.

U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpocząć leczenie od dawki zmniejszonej o połowę w stosunku do zalecanej.

U osób w podeszłym wieku może wystąpić pogorszenie czynności poznawczych.

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem ze względu na potencjalne działanie cholinolityczne, oraz u pacjentów z utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, w porażennej niedrożności jelit i miastonii.

Dawki mogą wymagać odpowiedniego dostosowania u osób otrzymujących jednocześnie inne leki wpływające depresyjnie na OUN lub działające antycholinergicznie (patrz pkt. 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego i picia alkoholu (patrz pkt. 4.5). Aby uniknąć wpływu hydroksyzyny na wyniki testów alergicznych lub testu prowokacji dooskrzelowej z metacholiną, należy zaprzestać przyjmowania hydroksyzyny co najmniej 5 dni przed ich wykonaniem.

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 przeciwocholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sacharoza

Produkt leczniczy zawiera 2711 mg sacharozy w 5 mL syropu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sodu benzoesan (E211)

Produkt leczniczy zawiera 4,519 mg sodu benzoesanu w 5 mL syropu.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 3,01 mg sodu w 5 mL syropu.

Produkt leczniczy zawiera 30,1 mg sodu w 50 mL syropu co odpowiada 1,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Glikol propylenowy (E1520)

Produkt leczniczy zawiera 4,446 mg glikolu propylenowego w 5 mL syropu.

Produkt leczniczy zawiera: cytral, geraniol, farnezol, linalol, cytronellol, limonen.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Hydroksyzyna nasila działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny, meperydyny, leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy (opiodowe i nieopiodowe leki przeciwbólne, barbiturany, leki uspokajające i nasenne).

- Hydroksyzyna może zawyżać oznaczenie 17-hydroksysteroidów w moczu. Może także nasilać przeciwocholinergiczne działanie leków przeciwhistaminowych, neuroleptyków i leków przeciwdepresyjnych.

- Hydroksyzyna stosowana z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi nasila ich działanie kardiotoksyczne, co może powodować uszkodzenia mięśnia sercowego i w następstwie kardiomiopatię.

- Należy unikać jednoczesnego podawania hydroksyzyny i inhibitorów monoaminooksydazy oraz innych leków o właściwościach cholinolitycznych.
- Hydroksyzyna osłabia działanie przeciwdrgawkowe fenytoiny oraz działanie podwyższające ciśnienie krwi leków adrenergicznych. Może osłabiać działanie betahistyny.
- Podanie 600 mg cymetydyny powoduje zwiększenie stężenia hydroksyzyny w surowicy krwi o 36% i zmniejszenie stężenia cetyryzyny (metabolitu hydroksyzyny) o 20%.
- Hydroksyzyna jest inhibitorem cytochromu P450 2D6 (Ki: 3.9 μ M; 1.7 μ g/mL). W dużych dawkach może powodować interakcje z substratami enzymu CYP2D6. Hydroksyzyna nie wykazuje efektu hamowania przy stężeniu 100 μ M na izoenzymy UDP-glukuronylotransferazy 1A1 i 1A6 w mikrosomach ludzkiej wątroby. Hamuje izoenzymy 2C9/C10, 2C19 i 3A4 cytochromu P450 przy stężeniach IC₅₀ 19 - 140 μ M (7 - 52 μ g/mL).
- Cetyryzyna (metabolit hydroksyzyny) w ilości 100 μ M nie wykazuje efektu hamującego na cytochrom P450 (1A2, 2A6, 2C9/C10, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) oraz izoenzymy UDP-glukuronylotransferazy. Ponieważ hydroksyzyna jest metabolizowana w wątrobie, można spodziewać się zwiększenia jej stężenia we krwi podczas podawania wraz z lekami hamującymi czynność enzymów wątrobowych.
- Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

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 przeciwpowietrznymi (np. haloperydol), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. cytalopram, escitalopram), niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina), niektórymi antybiotykami (np. erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna), niektórymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. pentamidyna), niektórymi lekami stosowanymi w chorobach układu pokarmowego (np. prukalopryd), niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu raka (np. toremifen, wandetanib), metadonem, zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca. Z tego względu jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Połączenia wymagające zachowania ostrożności

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami wywołującymi bradykardię i hipokaliemię.

Hydroksyzyna jest metabolizowana przez dehydrogenazę alkoholową oraz CYP3A4/5. Podczas jednoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami tych enzymów, można spodziewać się zwiększenia stężenia hydroksyzyny we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania hydroksyzyny u kobiet w ciąży. Hydroksyzyny nie należy stosować w okresie ciąży. Hydroksyzyna przechodzi przez łożysko i osiąga większe stężenia u płodu niż u matki. Produktu leczniczego nie należy podawać w czasie porodu.

W jednym z badań stwierdzono związek między przyjmowaniem hydroksyzyny przez kobiety w ciąży i zaburzeniami czynności poznawczych u dzieci w wieku 5 lat. U noworodków, których matki otrzymywały hydroksyzynę podczas ciąży lub porodu zgłaszano występowanie hipotonii, zmniejszenie napięcia mięśni, drgawki kloniczne, depresję OUN, zespół niedotlenienia, zatrzymanie oddawania moczu.

Nie należy stosować produktu leczniczego w okresie karmienia piersią, gdyż hydroksyzyna prawdopodobnie przenika do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ hydroksyzyna może wywołać senność, zawroty głowy i ból głowy, podczas stosowania produktu leczniczego Hydroksyzinum Aflofarm nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić po przyjęciu hydroksyzyny związane są głównie z hamującym lub pobudzającym wpływem na OUN, z działaniem przeciwcholinergicznym lub reakcją nadwrażliwości.

Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z częstością występowania określoną następująco: 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 ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia serca

Rzadko: tachykardia

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość w jamie ustnej

Niezbyt często: nudności

Rzadko: zaparcia, wymioty

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznaną: zaburzenia hemopoezy z małopłytkowością i zaburzenia krzepnięcia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność

Często: ból głowy, uspokojenie

Niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, drżenie

Rzadko: drgawki, dyskineza

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: pobudzenie, stan splątania

Rzadko: dezorientacja, omamy

Częstość nieznaną: uczucie pustki w głowie, rozdrażnienie

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zatrzymanie moczu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: zapalenie skóry, świąd, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, pokrzywka

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, zwiększona potliwość

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: hipotensja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia i znużenia

Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka

Częstość nieznaną: nieźmorność ruchów, nadmierne pocenie się, pogorszenie czynności poznawczych u osób w podeszłym wieku

Badania diagnostyczne

Częstość nieznaną: wyniki wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie masy ciała.

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

Po dawkach znacznie większych niż zwykle zalecane zgłaszano wystąpienie ruchów mimowolnych, w tym rzadkie przypadki drżenia i drgawek.

Po podaniu zalecanych dawek nie notowano przypadków zahamowania czynności ośrodkowego oddechowego.

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 obserwowane po znacznym przedawkowaniu są związane głównie z nadmiernym działaniem przeciwoholinergicznym, działaniem depresyjnym na OUN lub nadmiernym pobudzeniem OUN. Obejmują one nudności, wymioty, tachykardię, gorączkę, senność, osłabienie odruchu żrenicznego, drżenie, stan splątania lub omamy. W następstwie może dojść do obniżenia poziomu przytomności, depresji układu oddechowego, drgawek, obniżenia ciśnienia lub arytmii. Może dojść do głębokiej śpiączki i zapaści.

Konieczne jest ściśle kontrolowanie drożności dróg oddechowych, oddychania i krążenia i w razie konieczności podanie tlenu. Należy kontrolować czynność serca i ciśnienia krwi aż pacjent pozostanie bez objawów przez 24 h. Pacjenci z zaburzeniami świadomości nie powinni otrzymywać innych leków. W razie konieczności należy podać tlen, nalokson, glukozę i tiaminę. Jeżeli konieczny jest środek zwiększający ciśnienie krwi, należy zastosować noradrenalinę lub metaraminol. Nie należy używać adrenaliny.

Pacjentom z występującymi objawami przedawkowania, drgawkami, takim, którym zagraża utrata świadomości lub są w stanie śpiączki nie należy podawać środków wymiotnych, ponieważ może to prowadzić do aspiracyjnego zapalenia płuc. Jeśli wystąpią objawy kliniczne, można przeprowadzić płukanie żołądka po intubacji dotchawiczej. Można podać węgiel aktywny, jednakże brak jest wystarczających danych potwierdzających jego skuteczność. Wartość hemodializy lub hemoperfuzji jest wątpliwa.

Brak specyficznego antidotum dla hydroksyzyny.

Dane literaturowe wskazują, że w przypadku ciężkich, zagrażających życiu działań przeciwoholinergicznym niewrażliwych na inne leki, skuteczne może być zastosowanie fizostygminy. Fizostygmina nie powinna być używana do wybudzania pacjenta. Jeśli zastosowano trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, użycie fizostygminy może przyspieszyć wystąpienie drgawek, udaru mózgu i opornego na leczenie zatrzymania akcji serca. Stosowania fizostygminy należy także unikać u pacjentów z zaburzeniami w układzie bódźco-przewodzącym serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Hydroksyzyna należy do anksjolityków o szybkim działaniu i szerokim marginesie bezpieczeństwa. Nie jest chemicznie podobna do fenotiazyn, rezerpiny, meprobumatu ani benzodiazepin. Jej aktywność anksjolityczna wynika prawdopodobnie z hamującego wpływu na ośrodki podkorowe w ośrodkowym układzie nerwowym.

Hydroksyzyna wykazuje również właściwości przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, spazmolityczne i przeciwbólowe. Działanie hydroksyzyny polega na kompetywnym antagonizmie z histaminą, poprzez wiązanie się z receptorami H₁.

Poza blokowaniem receptorów H₁ hydroksyzyna w niewielkim stopniu może wpływać na receptory muskarynowe i dopaminergiczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Hydroksyzyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym działanie występuje w ciągu 15-30 minut. Po doustnym podaniu pojedynczych dawek 25 mg i 50 mg u dorosłych, stężenie maksymalne C_{max} wynosi zwykle odpowiednio 30 i 70 mg/mL.

Dystrybucja

Hydroksyzyna i jej metabolity są rozprowadzane do tkanek. Hydroksyzyna przenika przez barierę krew-mózg oraz barierę łożyskową, osiągając wyższe stężenie w organizmie płodu niż matki. Okres półtrwania u dorosłych wynosi około 7-20 h. Okres półtrwania leku u dzieci jest krótszy niż u dorosłych i wynosi około 4 godzin w wieku 1 rok oraz 11 godzin w wieku 14 lat.

Metabolizm

Hydroksyzyna metabolizowana jest całkowicie w wątrobie.

Eliminacja

Hydroksyzyna wydalana jest z moczem w postaci glukuronidów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych przedklinicznych związanych z odpowiednimi punktami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu benzoesan (E211)

Sacharoza

Kwas cytrynowy (E330)

Sodu cytrynian (E331)

Aromat waniliowy AR 0345 (zawiera glikol propylenowy (E1520))

Aromat pomarańczowy AR1430 (zawiera m.in. cytral, geraniol, farnesol, linalol, cytronellol, limonen)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego z białą aluminiową zakrętką oraz miarką, w tekturowym pudełku.

200 mL- 1 butelka po 200 mL

250 g - 1 butelka po 250 g

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Tel. (42) 22-53-100

aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14416

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lutego 2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 marca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO