

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzinum Hasco, 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 25 mg hydroksyzyny chlorowodoru (*Hydroxyzini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Jedna tabletki powlekana zawiera 43,60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki - białe, owalne, obustronnie wypukłe, gładkie tabletki powlekane z obustronną linią podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Objawowe leczenia lęku u osób dorosłych
- Objawowe leczenie świądu
- Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

**Produkt Hydroxyzinum Hasco należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Czas leczenia powinien być możliwie najkrótszy.**

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

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

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

##### **Dorośli**

##### Objawowe leczenie lęku:

50 mg hydroksyzyny na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych;

w ciężkich przypadkach można stosować do 100 mg hydroksyzyny na dobę.

##### Objawowe leczenie świądu:

leczenie należy rozpoczynać od podawania 25 mg hydroksyzyny przed snem, w razie potrzeby zwiększając dawkę do 25 mg hydroksyzyny 3 do 4 razy na dobę.

##### Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi:

50 do 100 mg hydroksyzyny jednorazowo.

Dla dawek, których nie można uzyskać za pomocą tabletek o tej mocy, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

### **Dzieci w wieku od 12 miesięcy**

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

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

#### Objawowe leczenie świądu:

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

#### Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi:

0,6 mg hydroksyzyny na kg mc. jednorazowo.

### **Specjalne grupy pacjentów**

W zalecanym zakresie dawkowania optymalną dawkę hydroksyzyny należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie podawania hydroksyzyny od połowy dawki zalecanej dla młodszych osób dorosłych. U osób w podeszłym wieku maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg (patrz punkt 4.4).

#### Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

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

#### Stosowanie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na hydroksyzynę, cetyryzynę i inne pochodne piperazyny, aminofilinę, etylenodiaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porfiria
- Pacjenci z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie
- Cięża
- 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 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**

Należy zachować ostrożność podając hydroksyzynę pacjentom ze zwiększoną skłonnością do występowania drgawek.

Małe dzieci są bardziej narażone na występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) związanych z podawaniem hydroksyzyny (patrz punkt 4.8). U dzieci częściej niż u osób dorosłych zgłaszano przypadki występowania drgawek po podaniu hydroksyzyny.

Ze względu na możliwe działanie przeciwcholinergiczne, należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksyzyny u pacjentów z jaskrą, utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, u osób z osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, nużliwością mięśni lub otępieniem.

Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania hydroksyzyny, jeśli podaje się ją razem z innymi lekami wpływającymi depresyjnie na układ nerwowy lub z lekami o właściwościach przeciwocholinergicznym (patrz punkt 4.5).

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

Leczenie należy przerwać na co najmniej 5 dni przed wykonaniem testów alergicznych lub testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną, aby uniknąć wpływu hydroksyzyny na wyniki tych badań.

U osób w podeszłym wieku, w związku z dłuższą utrzymującym się działaniem hydroksyzyny, zaleca się rozpoczęcie leczenia od podania połowy zalecanej dawki (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z niewydolnością wątroby i ciężką niewydolnością nerek należy podawać niższe dawki hydroksyzyny (patrz punkt 4.2).

#### 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, co mogło 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 dotyczące serca.

#### 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 młodszych pacjentów dorosłych, oraz ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. działanie przeciwocholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Produkt leczniczy Hydroxyzinum Hasco, tabletki powlekane zawiera laktozę jednowodną.

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

Jedna tabletkę powlekana zawiera 43,60 mg laktozy jednowodnej.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Jednoczesne stosowanie hydroksyzyny z lekami wpływającymi depresyjnie na OUN lub z lekami wykazującymi działanie przeciwocholinergiczne może wymagać użycia niższej dawki, którą należy dopasować indywidualnie do reakcji pacjenta.

Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

Hydroksyzyna działa antagonistycznie do betahistyny oraz inhibitorów cholinoesterazy.

Należy unikać równoczesnego podawania hydroksyzyny razem z inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitorami MAO).

Hydroksyzyna ogranicza wzrost ciśnienia krwi wywołany działaniem adrenaliny.

Hydroksyzyna zmniejsza przeciwdrgawkowe działanie fenytoiny podawanej szczeruom.

Podanie 600 mg cymetydyny dwa razy na dobę zwiększa stężenie hydroksyzyny w osoczu krwi o 36% oraz zmniejsza stężenie metabolitu hydroksyzyny - cetyryzyny o 20%.

Hydroksyzyna jest inhibitorem CYP2D6 i w dużych dawkach powoduje interakcje z substratami izoenzymu CYP2D6.

Hydroksyzyna nie wpływa hamująco na aktywność izoenzymów UDP-glukuronylotransferazy - 1A1 oraz 1A6 w mikrosomach ludzkich komórek wątrobowych.

Hydroksyzyna hamuje aktywność cytochromu P450 (izoenzymów 2C9, 2C19 oraz 3A4), lecz w stężeniach znacznie przekraczających jej maksymalne stężenie stwierdzone w osoczu krwi ( $IC_{50}$  od 103 do 140  $\mu$ M, 46 do 52  $\mu$ g/ml), dlatego jest mało prawdopodobne by podanie hydroksyzyny wpływało niekorzystnie na metabolizm leków będących substratami tych enzymów.

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

Ponieważ hydroksyzyna jest metabolizowana przy udziale dehydrogenazy alkoholowej oraz CYP3A4/5, dlatego podczas równoczesnego stosowania leków hamujących działanie tych enzymów może dojść do wzrostu stężenia hydroksyzyny w osoczu krwi. Jednakże w przypadku, gdy hamowana jest aktywność tylko jednego ze szlaków metabolicznych, wówczas zwiększona aktywność innego może kompensować wywołane zaburzenie metabolizmu.

Jednoczesne podawanie hydroksyzyny i produktów leczniczych mogących wywołać zaburzenia rytmu serca może zwiększać ryzyko wystąpienia zmian w zapisie EKG - wydłużenia odcinka QT lub wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.

#### Połączenia przeciwwskazane

Jednoczesne stosowanie hydroksyzyny z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, np. z lekami przeciwaritmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid), klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (np. haloperydol), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. cytalopram, escitalopram), niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina), niektórymi antybiotykami (np. erytromycyna, lewofloksacyna, 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

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.

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

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

#### Płodność

Badania wykonane u zwierząt wykazały toksyczny wpływ hydroksyzyny na reprodukcję.

#### Ciąża

Nie należy podawać hydroksyzyny w czasie ciąży.

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową osiągając u płodu wyższe stężenia niż u matki. Aktualnie brak danych epidemiologicznych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania hydroksyzyny w okresie 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 OUN, niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu. Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana w czasie ciąży.

#### Karmienie piersią

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących przenikania hydroksyzyny do mleka kobiet karmiących, 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.

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

Hydroksyzyna wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Hydroksyzyna może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji. O tym działaniu niepożądanym należy poinformować pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn. Należy unikać jednoczesnego stosowania hydroksyzyny z alkoholem lub lekami o działaniu uspokajającym, gdyż nasila to depresyjny wpływ na układ nerwowy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane hydroksyzyny wynikają przede wszystkim z depresyjnego lub paradoksalnego wpływu pobudzającego na OUN, działania przeciwcholinergicznego lub z reakcji nadwrażliwości.

Podczas badań klinicznych wykonanych z udziałem 735 pacjentów odnotowano następujące przypadki działań niepożądanych, które wystąpiły co najmniej u 1% pacjentów otrzymujących hydroksyzynę w dawce 50 mg/dobę oraz u 630 osób otrzymujących placebo:

Działanie niepożądane	Procent pacjentów otrzymujących hydroksyzynę	Procent pacjentów otrzymujących placebo
Senność	13,74	2,70
Ból głowy	1,63	1,90
Zmęczenie	1,36	0,63
Uczucie suchości w jamie ustnej	1,22	0,63

Po wprowadzeniu hydroksyzyny do obrotu uzyskano następujące informacje dotyczące działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: 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  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość 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, bezsenność, drżenie

Rzadko: drgawki, dyskineza

#### 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 układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności

Rzadko: zaparcia, wymioty

#### 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

#### Badania diagnostyczne

Rzadko: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała

Zaobserwowano następujące działania niepożądane związane z cetyryzyną będącą głównym metabolitem hydroksyzyny, które mogą wystąpić również po podawaniu 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.

#### 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:

Aleje 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 hydroksyzyny wiążą się głównie z nadmiernym działaniem przeciwcholinergicznym, depresją lub paradoksalnym pobudzeniem OUN. Należą do nich nudności, wymioty, tachykardia, gorączka, senność, zaburzenia odruchu źrenicznego, drżenie, splątanie lub omamy, a następnie może wystąpić obniżony poziom świadomości, depresja oddechowa, drgawki, niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia rytmu serca oraz pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa.

W przypadku znaczącego przedawkowania konieczne jest ściśle kontrolowanie drożności dróg oddechowych, oddychania i krążenia - w oparciu o ciągły zapis EKG oraz zapewnienie odpowiedniej podaży tlenu. Monitorowanie akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi należy kontynuować przez 24 godziny, aż do ustąpienia objawów przedawkowania. U pacjentów z zaburzeniami świadomości należy ustalić, czy nie przyjmowali oni jednocześnie innych leków lub alkoholu oraz podać tlen, nalokson, glukozę i tiaminę, jeśli zaistnieje taka konieczność.

W przypadku konieczności podania środka obkurczającego naczynia, należy zastosować noradrenalinę lub metaraminol. Nie należy stosować adrenaliny.

U osób z objawami przedawkowania oraz u których mogą wystąpić objawy zaburzeń świadomości, śpiączka lub drgawki, nie należy stosować preparatów wymiotnicy ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju zachyłkowego zapalenia płuc. Jeżeli nastąpiło klinicznie znaczące zażycie leku, to 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 leków, 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 zażycia 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: N05BBO1

Hydroksyzyna jest pochodną difenylometanu, o budowie chemicznej odmiennej od pochodnych fenotiazyny, rezerpiny, meprobamatu czy benzodiazepin.

#### Mechanizm działania

Hydroksyzyna nie hamuje czynności kory mózgu, jej działanie może polegać na hamowaniu aktywności niektórych głównych obszarów podkorowych OUN.

#### Działanie farmakodynamiczne

Wpływ przeciwhistaminowy i rozszerzający oskrzela udowodniono doświadczalnie i potwierdzono klinicznie. Działanie przeciwwymiotne hydroksyzyny wykazano w próbie apomorfinowej i w próbie veriloidowej. Badania farmakologiczne i kliniczne wskazują, że hydroksyzyna w dawkach terapeutycznych nie zwiększa wydzielania kwasu żołądkowego ani jego kwasowości oraz w większości przypadków wykazuje łagodne działanie przeciwwydzielnicze. Wykazano zmniejszenie odczynu bąbel-rumień u zdrowych, dorosłych ochotników oraz u dzieci po śródskórnym podaniu histaminy lub antygenów. Wykazano również skuteczność hydroksyzyny w zmniejszaniu świądu w różnych postaciach pokrzywki, wyprysku i zapalenia skóry.

W niewydolności wątroby, działanie przeciwhistaminowe pojedynczej dawki hydroksyzyny może ulec wydłużeniu do 96 godzin po zastosowaniu.

Zapisy EEG u zdrowych ochotników wykazują działanie anksjolityczno-sedacyjne hydroksyzyny. Działanie anksjolityczne zostało potwierdzone u pacjentów w różnych klasycznych testach psychometrycznych. Polisomnograficzny zapis snu u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i bezsennością wykazał wydłużenie całkowitego czasu snu, skrócenie całkowitego czasu przebudzeń w nocy oraz skrócenie czasu zasypiania po podaniu 50 mg hydroksyzyny w jednej lub kilku dawkach na dobę. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi odnotowano zmniejszenie napięcia mięśniowego po zastosowaniu dawki dobowej 3 x 50 mg hydroksyzyny. Nie zaobserwowano zaburzeń pamięci. Po 4

tygodniach leczenia hydroksyzyną pacjentów z zaburzeniami lękowymi nie wystąpiły objawy odstawienne.

#### Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwhistaminowe hydroksyzyny rozpoczyna się mniej więcej po 1 godzinie od podania doustnego. Działanie sedacyjne rozpoczyna się po 30-45 minutach od doustnego podania tabletek.

Hydroksyzyna wykazuje również działanie spazmolityczne i sympatykolityczne. Posiada ona słabe powinowactwo do receptorów muskarynowych. Hydroksyzyna wykazuje łagodne działanie przeciwbólowe.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Hydroksyzyna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągnięte w ciągu około dwóch godzin po jej podaniu doustnym. Po doustnym podaniu pojedynczych dawek 25 mg i 50 mg hydroksyzyny osobom dorosłym wartość  $C_{max}$  wynosi zwykle odpowiednio 30 i 70 ng/mL. Szybkość i zakres ekspozycji na hydroksyzynę są bardzo podobne przy podawaniu leku w postaci syropu i tabletek. Po kolejnej dawce hydroksyzyny podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego wynosi około 80%.

#### Dystrybucja

Hydroksyzyna jest szeroko dystrybuowana w organizmie i na ogół osiąga większe stężenia w tkankach niż w osoczu. Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi 7 do 16 l/kg mc. Hydroksyzyna przenika do skóry po podaniu doustnym. Stężenie hydroksyzyny w skórze jest większe niż w surowicy, zarówno po pojedynczym, jak i po wielokrotnym podaniu. Hydroksyzyna przechodzi przez barierę krew-mózg oraz barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu niż u matki.

#### Metabolizm

Hydroksyzyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, a w powstawaniu jej 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 hydroksyzyny, w tym metabolit N-dealkilowany oraz O-dealkilowany o 59-godzinnym okresie półtrwania w osoczu. Te metabolity powstają przy udziale CYP3A4/5.

#### Eliminacja

Okres półtrwania hydroksyzyny u osób dorosłych wynosi około 14 godzin (zakres: 7 - 20 godzin). Pozorny całkowity klirens określony w badaniach wynosi 13 ml/min/kg mc. Jedynie 0,8% dawki hydroksyzyny jest wydalane w postaci niezmienionej wraz moczem. Główny metabolit hydroksyzyny - cetyryzyna, jest wydalana z moczem (25% dawki doustnej i 16 % dawki domięśniowej hydroksyzyny).

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach docelowych

##### *Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku:*

Charakterystykę farmakokinetyczną 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 hydroksyzyny w fazie eliminacji był wydłużony do 29 godzin, a pozorna objętość dystrybucji była zwiększona do 22,5 l/kg mc. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zmniejszenie dawki dobowej hydroksyzyny (patrz punkt 4.2).

##### *Farmakokinetyka u dzieci:*

Charakterystykę farmakokinetyczną hydroksyzyny oceniano u 12 dzieci ( $6,1 \pm 4,6$  lat;  $22,0 \pm 12,0$  kg mc.) po podaniu pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. Stwierdzono, że pozorny klirens osoczowy hydroksyzyny był około 2,5 razy większy niż u osób dorosłych. Okres półtrwania był krótszy niż u



dorosłych. Wynosił on około 4 godzin u rocznych pacjentów oraz 11 godzin u pacjentów czternastoletnich. Dlatego u dzieci konieczne jest dostosowanie dawki hydroksyzyny (patrz punkt 4.2).

#### *Farmakokinetyka u osób z niewydolnością wątroby:*

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

#### *Farmakokinetyka u osób z niewydolnością nerek:*

Charakterystykę farmakokinetyczną hydroksyzyny oceniano u 8 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny:  $24 \pm 7$  ml/min). Wartość (AUC) dla hydroksyzyny nie uległa istotnej zmianie, natomiast dla jej zasadniczego metabolitu – cetyryzyny, zwiększyła się. Cetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy. Dlatego aby uniknąć znacznego gromadzenia się cetyryzyny po wielokrotnym podawaniu hydroksyzyny, u pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę dobową hydroksyzyny (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania farmakologiczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa stosowania 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  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II 57U18539 White:

Hypromeloza  
Polidekstroza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Maltodekstryna  
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku  
30 tabletek powlekanych

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania 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**

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.  
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E  
tel.: +48 (71) 352 95 22  
faks: +48 (71) 352 76 36

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 22603

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 sierpnia 2015 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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