

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxizine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane
Hydroxizine Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydroxizine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 10 mg hydroksyzyny chlorowodoru (*Hydroxyzini hydrochloridum*).

Hydroxizine Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 25 mg hydroksyzyny chlorowodoru (*Hydroxyzini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Hydroxizine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 56,12 mg laktozy jednowodnej.

Hydroxizine Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 140,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Hydroxizine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 5,6 mm, z wytłoczonym napisem „C” po jednej stronie tabletki i „31” po drugiej stronie.

Hydroxizine Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8,1 mm, z wytłoczonym napisem „C” po jednej stronie tabletki i „30” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hydroxizine Genoptim wskazany jest w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Hydroxizine Genoptim 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.

Dla dzieci w wieku poniżej 6 lat i starszych, które nie umieją połykać tabletek jest dostępna inna postać farmaceutyczna hydroksyzyny – syrop, odpowiedni dla tej grupy wiekowej.

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 w pojedynczej dawce doustnie.

Szczególne grupy pacjentów

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

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

Należy zapoznać się z poniższą tabelą i dostosować dawkę zgodnie ze wskazaniami.

Dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Stopień	GFR (ml/min)	Procent zalecanej dawki
Łagodne zaburzenia czynności nerek	60 - < 90	100%
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 - < 60	50%
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30 nie wymaga dializy	25%
Schyłkowa choroba nerek	< 15 wymaga dializy	25% 3 razy w tygodniu

Dzieci (w wieku od 12 miesięcy) i młodzież

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.

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.

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Hydroxizine Genoptim stosuje się doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Hydroksyzyna Genoptim 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,
- pacjentów z porfirią,
- pacjentów ze znanym nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT,
- pacjentów 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, stosujących jednocześnie leki, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5),
- kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Ze względu na potencjalne działanie przeciwcholinergiczne należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z jaskrą, z utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, nużliwością mięśni 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 przeciwcholinergicznych (patrz punkt 4.5).

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

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 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.

Osoby 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 z pacjentami dorosłymi oraz ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. działanie przeciwcholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niewydolność wątroby i nerek

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną

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

Produkt leczniczy zawiera sól

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

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, inny może częściowo go kompensować.

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

Również alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

Hydroksyzyna działa antagonistycznie w stosunku do betahistyny oraz inhibitorów cholinoesterazy. 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 monoaminoooksydazy (MAO).

Hydroksyzyna osłabia działanie adrenalinę 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 może w dużych dawkach powodować interakcje z substratami enzymu CYP2D6.

Hydroksyzyna w stężeniu 100 μ M 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 (IC50: 103 do 140 µM; 46 do 52 µg/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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednią metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę w trakcie leczenia hydroksyzyną.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną.

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając wyższe stężenie w organizmie płodu niż u matki. Obecnie 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 OUN, niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu. Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka matki u ludzi. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących wydzielania hydroksyzyny do mleka matki u ludzi, 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 na płodność u ludzi nie są dostępne.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem chlorowodoru hydroksyzyny 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 hydroksyzyny 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 przeciwocholinergicznym lub z reakcjami nadwrażliwości.

- *Działania niepożądane*

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA

i szacowaną częstością występowania. Częstość określono 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 (częstość 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 dawce 50 mg na dobę oraz 630 osób 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, które mogą wystąpić również po podaniu hydroksyzyny: trombocytopenia, 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.

- *Szczególne grupy pacjentów*

Brak danych.

Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu hydroksyzyny

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 ($\geq 1/1000$ 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).

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: 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

- Niezbyt często: nudności
- Rzadko: zaparcia, wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Rzadko: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
- Częstość nieznana: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Rzadko: świąd, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, pokrzywka, zapalenie skóry
- Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wzmożona potliwość, utrwalona wysypka polekowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona
- 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
- Niezbyt 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 obserwowane po znacznym przedawkowaniu wiążą się głównie z nadmiernym działaniem przeciwocholinergicznym, depresją lub paradoksalnym pobudzeniem OUN. Należą do nich nudności, wymioty, tachykardia, gorączka, senność, zaburzenia odruchu żrenicznego, drżenie, splątanie lub omamy, a następnie może wystąpić obniżony poziom świadomości, depresja oddechowa, drgawki, niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia rytmu serca oraz pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa.

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 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 zachłystowego 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 preparatów, 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: N05B B01

Substancja czynna, 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 OUN.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela zostało udowodnione doświadczalnie i potwierdzone klinicznie. Działanie przeciwwymiotne wykazano w próbie apomorfinojowej 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 może ulec wydłużeniu do 96 godzin po zastosowaniu.

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 przebudzeń 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. 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 zażyciu 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 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, (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-godzinnym 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). Pozorny całkowity klirens określony w badaniach 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 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 godzin u rocznych pacjentów oraz 11 godzin u pacjentów czternastoletnich. U dzieci konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

U pacjentów z wtórną niewydolnością wątroby spowodowaną 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 niewydolnością wątroby należy zmniejszyć dawkę dobową lub częstość dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność 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 metabolit, cetyryzynę, zwiększył się. Metabolit ten nie jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się metabolitu po wielokrotnych dawkach hydroksyzyny, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu u pacjentów z niewydolnością 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 nieopisanych we wcześniejszych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Wapnia fosforan

Skrobia żelowana, kukurydziana

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Opadry white Y-1-7000:

– tytanu dwutlenek (E171)

– hypromeloza

– makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane dostępne są w blisterach PVDC/PVC/Aluminium zawierających 30 tabletek umieszczonych w tekturowym pudełku.

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

Nie dotyczy.

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

Hydroxizine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane: 27048
Hydroxizine Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane: 27049

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO