

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hydroxyzinum Bluefish, 10 mg, tabletki powlekane

Hydroxyzinum Bluefish, 25 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda 10 mg tabletki powlekana zawiera 10 mg hydroksyzyny chlorowodorku.

Każda 25 mg tabletki powlekana zawiera 25 mg hydroksyzyny chlorowodorku.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda 10 mg tabletki powlekana zawiera 22 mg laktozy jednowodnej.

Każda 25 mg tabletki powlekana zawiera 55 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane.

10 mg tabletki powlekana: Białe do prawie białych, o średnicy 5,0 mm, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki.

25 mg tabletki powlekana: Białe do prawie białych, w kształcie kapsułki o wymiarach 10,0 mm x 4,0 mm, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z linią podziału po obu stronach. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Objawowe leczenie lęku u dorosłych.

Objawowe leczenie świądu u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### Dawkowanie

Hydroxyzinum Bluefish należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce i przez możliwie najkrótszy okres.

### Objawowe leczenie lęku

#### *Dorośli*

50 mg na dobę, podzielone na 3 dawki: 12,5 mg, 12,5 mg i 25 mg, przy czym większa dawka może być przyjmowana wieczorem. W cięższych przypadkach można zastosować do 100 mg na dobę. U dorosłych maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

Farmakoterapia lęku powinna być zawsze stosowana jako leczenie uzupełniające. Jeśli to możliwe, leczenie powinno być rozpoczynane, prowadzone oraz zakończone przez tego samego lekarza.

### Objawowe leczenie świądu

#### *Dorośli*

Dawka początkowa wynosi 25 mg przyjmowane wieczorem (około godziny przed snem), następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do łącznie 25 mg, 3 do 4 razy na dobę.

U dorosłych maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

#### *Dzieci w wieku $\geq 6$ –17 lat*

1 mg/kg mc./dobę do 2 mg/kg mc./dobę w dawkach podzielonych (patrz punkt 5.2).

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

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

### Dostosowanie dawki

Dawkę należy dostosować w ramach podanego zakresu dawkowania, zgodnie z odpowiedzią pacjenta na leczenie.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku:*

Ze względu na przedłużone działanie zaleca się, aby u osób w podeszłym wieku rozpocząć leczenie od połowy zalecanej dawki. U osób w podeszłym wieku należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę. Maksymalna dawka dobową u osób w podeszłym wieku wynosi 50 mg (patrz punkt 4.4). Należy stale oceniać wyniki oraz potrzebę leczenia.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:*

Zaleca się ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę, ze względu na zmniejszone wydalanie jej metabolitu, cetyryzyny. Należy zapoznać się z tabelą poniżej i dostosować dawkę zgodnie z instrukcjami.

Dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

<b>Grupa</b>	<b>eGFR (ml/min)</b>	<b>Procent zalecanej dawki</b>
Łagodne zaburzenia czynności nerek	60 - < 90	100%
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 - < 60	50%
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	15 - < 30	25%
Schyłkowa niewydolność nerek	< 15	25% 3 razy w tygodniu

Celem zmniejszenia dawki jest uniknięcie nadmiernej ekspozycji na cetyryzynę, metabolit hamujący świąd. Zmniejszenie dawki może mieć wpływ na działanie przeciwlękowe hydroksyzyny. Zaleca się indywidualną ocenę po zmniejszeniu dawki.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:*

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz rozważyć zmniejszenie dawki.

*Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania tabletek powlekanych Hydroxyzinum Bluefish u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ mogą mieć one trudności z połknięciem tabletki.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczność hydroksyzyny u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością wody. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, cetyryzynę lub inne pochodne piperazyny, aminofilinę, etylenodiaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z porfirią.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci ze stwierdzonym 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 odstęg 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**

Hydroksyzynę należy podawać ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek.

Młodsze dzieci są bardziej podatne na wystąpienie działań niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym (patrz punkt 4.8). U dzieci drgawki były zgłaszane częściej niż u dorosłych.

Ze względu na potencjalne działanie przeciwcholinergiczne, hydroksyzynę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z jaskrą, niedrożnością dróg moczowych, osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, miastenią lub demencją.

#### 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 i przez możliwie jak najkrótszy okres.

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.

#### Zdarzenia naczyniowo-mózgowe

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem niektórych atypowych neuroleptyków u pacjentów z demencją zaobserwowano około 3-krotnie zwiększone ryzyko zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka podczas stosowania innych neuroleptyków i u innych grup pacjentów. Dlatego hydroksyzynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących hydroksyzynę regularnie, należy kontrolować czynność wątroby.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek hydroksyzynę należy stosować z ostrożnością i zmniejszyć jej dawkę (patrz punkt 4.2). W szczególności należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki u pacjentów z schyłkową niewydolnością nerek ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### 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 przeciwcholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy zalecanej dawki ze względu na przedłużone działanie (patrz punkt 4.2).

Może być konieczne dostosowanie dawkowania hydroksyzyny, jeśli podaje się ją razem z innymi lekami wpływającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy lub z lekami o właściwościach przeciwcholinergicznych (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 oskrzeli z metacholiną, aby uniknąć wpływu hydroksyzyny na wyniki tych badań (patrz punkt 4.5).

Po zastosowaniu dużych dawek może wystąpić suchość błony śluzowej jamy ustnej. Należy poinformować pacjentów o tym ryzyku i zalecić dbałość o higienę jamy ustnej i zębów.

Lekarz przepisujący lek powinien omówić z pacjentem przewidywany czas trwania leczenia i poinformować o początkowo występujących działaniach niepożądanych.

#### Hydroxyzinum Bluefish zawiera laktozę

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

#### Hydroxyzinum Bluefish zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy 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 przeciwaritmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid), klasy III (np. amiodaron, sotalolol), niektórymi lekami

przeciwhistaminowymi, niektórymi lekami przeciwpyschotycznymi (np. haloperydol), niektórymi lekami przeciwddepresyjnymi (np. cytalopram, escitalopram), niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina, hydroksychlorochina), niektórymi antybiotykami (np. erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscacyna), 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 niezalecane:

##### *Betahistyna i inhibitory cholinoesterazy*

Hydroksyzyna działa antagonistycznie do betahistyny oraz inhibitorów cholinoesterazy.

##### *Testy alergiczne*

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

##### *Inhibitory MAO (monoaminooksydazy)*

Należy unikać równoczesnego podawania hydroksyzyny z inhibitorami monoaminooksydazy.

#### Połączenia wymagające zachowania ostrożności:

##### *Leki wywołujące bradykardię i hipokaliemię*

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

##### *Leki wpływające hamująco na OUN*

Należy poinformować pacjenta, że hydroksyzyna może nasilać działanie leków wpływających hamująco na OUN lub substancji czynnych o działaniu przeciwocholinergicznym. Dawkę należy dostosować indywidualnie.

##### *Alkohol*

Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

##### *Adrenalina*

Hydroksyzyna przeciwdziała wzrostowi ciśnienia krwi wywołanemu działaniem adrenaliny (patrz punkt 4.9).

##### *Fenytoina*

U szczurów hydroksyzyna zmniejszała przeciwdrgawkowe działanie fenytoiny.

##### *Cymetydyna*

Wykazano, że podanie cymetydyny w dawce 600 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie stężenia hydroksyzyny w osoczu o 36% oraz zmniejszenie maksymalnego stężenia metabolitu hydroksyzyny, cetyryzyny o 20%.

##### *Substraty CYP2D6*

Hydroksyzyna jest inhibitorem CYP2D6 ( $K_i$ : 3,9  $\mu$ M: 1,7  $\mu$ g/ml) i w dużych dawkach może powodować interakcje z substratami izoenzymu CYP2D6:

- beta-adrenolitykami (metoprolol, propafenon, tymolol),
- selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny, SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina),
- lekami przeciwddepresyjnymi (amitryptylina, klomipramina, dezypramina, duloksetyna, imipramina, paroksetyna, wenlafaksyna),
- lekami przeciwpyschotycznymi (arypiprazol, haloperydol, rysperydon, tiorydazyna),

- kodeiną, dekstrometorfanem, flekainidem, meksyletiną, ondansetronem, tamoksyfenem, tramadolem.

#### *UDP-glukuronylotransferaza i cytochrom P450*

Jest mało prawdopodobne, aby hydroksyzyna wpływała niekorzystnie na metabolizm leków, które są substratami dla cytochromu P450 2C9, 2C19 i 3A4 oraz dla UDP-glukuronylotransferaz.

#### *Inhibitory CYP3A4/5*

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. Przykładami silnych inhibitorów CYP3A4/5 są telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol i niektóre inhibitory proteazy HIV, w tym atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, lopinawir/rytonawir, sakwinawir/rytonawir i typranawir/rytonawir. Przykładami silnych inhibitorów dehydrogenazy alkoholowej są: disulfiram i metronidazol. Nie oczekuje się interakcji hydroksyzyny z substratami CYP3A4/5.

#### *Tiazydowe leki moczopędne*

Należy unikać jednoczesnego stosowania substancji czynnych, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, takich jak tiazydowe leki moczopędne (hipokaliemia), ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

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

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania hydroksyzyny u kobiet w ciąży. Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu niż u matki. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży.

U noworodków, których matki otrzymywały hydroksyzynę w późnym okresie ciąży i (lub) podczas porodu, obserwowano następujące zaburzenia bezpośrednio lub zaledwie kilka godzin po urodzeniu: hipotonię, zaburzenia ruchowe, w tym zaburzenia pozapiramidowe, ruchy kloniczne, zahamowanie czynności OUN, niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu.

#### Karmienie piersią

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących przenikania hydroksyzyny do mleka ludzkiego, obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez kobiety leczone hydroksyzyną. Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie karmienia piersią. Jeżeli leczenie hydroksyzyną jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać.

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

Hydroksyzyna może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji. Należy uprzedzić o tym pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów oraz obsługiwaniem maszyn. Należy unikać jednoczesnego stosowania hydroksyzyny z alkoholem lub lekami uspokajającymi, gdyż nasila to ich działanie.

### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstszym działaniem niepożądanym uspokajających leków przeciwhistaminowych jest zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Objawy są różne, od lekkiej senności do głębokiego snu i obejmują znużenie, zawroty głowy i brak koordynacji. Sporadycznie może wystąpić paradoksalne pobudzenie, zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek oraz u dzieci i osób w podeszłym wieku. Jeśli wystąpią działania uspokajające, mogą one zmniejszyć się po kilku dniach leczenia. Do

innych, częstych działań niepożądanych należą: działanie przeciwocholinergiczne, reakcje nadwrażliwości, ból głowy, zaburzenia sprawności psychomotorycznej i działanie przeciwmuskarynowe.

#### A     Badania kliniczne

Doustne podanie hydroksyzyny:

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów, zgłoszone w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem hydroksyzyny.

W badaniach uczestniczyło 735 pacjentów przyjmujących hydroksyzynę w dawce do 50 mg na dobę oraz 630 osób przyjmujących placebo.

Działanie niepożądane	Działanie niepożądane po zastosowaniu hydroksyzyny, %	Działanie niepożądane po zastosowaniu placebo, %
Senność	13,74	2,70
Ból głowy	1,63	1,90
Zmęczenie	1,36	0,63
Suchość w jamie ustnej	1,22	0,63

#### B     Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Poniższa lista zawiera działania niepożądane, zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania 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 ( $< 1/10\,000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

    Częstość nieznana: trombocytopenia

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

    Rzadko: reakcje nadwrażliwości

    Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

*Zaburzenia psychiczne:*

    Niezbyt często: pobudzenie, splątanie

    Rzadko: dezorientacja, omamy

    Częstość nieznana: agresja, depresja, tiki

*Zaburzenia układu nerwowego:*

    Często: sedacja

    Niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, drżenie

    Rzadko: drgawki, dyskineza

    Częstość nieznana: dystonia, parestezja, omdlenie

*Zaburzenia oka:*

    Rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie

    Częstość nieznana: napad przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych

*Zaburzenia serca:*

    Rzadko: zatrzymanie akcji serca, migotanie komór, częstoskurcz komorowy

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

*Zaburzenia naczyniowe:*

    Rzadko: niedociśnienie tętnicze

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

*Zaburzenia żołądka i jelit*

Niezbyt często: nudności

Rzadko: zaparcie, wymioty

Częstość nieznana: biegunka

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

Rzadko: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Częstość nieznana: zapalenie wątroby

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Rzadko: świąd, rumień, wysypka grudkowa, pokrzywka, zapalenie skóry

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioworuchowy, wzmożona potliwość, utrwalona wysypka poplekowa, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona

Częstość nieznana: zmiany pęcherzowe, np. toksyczna martwica naskórka, pemfigoid

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Rzadko: zatrzymanie moczu

Częstość nieznana: trudności w oddawaniu moczu, moczenie mimowolne

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka

Częstość nieznana: astenia, obrzęki

*Badania diagnostyczne:*

Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała

Leczenie neuroleptykami może powodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca. Podczas leczenia tymi lekami zgłaszano przypadki nagłej śmierci, która mogła wynikać z przyczyn sercowych (patrz punkt 4.4).

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**

*Toksyczność:*

Podanie 60-100 mg hydroksyzyny dziecku w wieku 2 lat nie powodowało zatrucia lub zatrucie było łagodne. Podanie 300 mg hydroksyzyny dziecku w wieku 2 lat spowodowało ciężkie zatrucie. Podanie 1-1,5 g hydroksyzyny dorosłej osobie spowodowało łagodne zatrucie. Podanie 1,5-2,5 g hydroksyzyny dorosłej osobie spowodowało umiarkowane zatrucie.



### *Objawy*

Objawy obserwowane po znacznym przedawkowaniu są głównie związane 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, w tym bradykardia. Może wystąpić pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa. W związku z przedawkowaniem neuroleptyków opisywano wydłużenie odstępu QT i ciężkie zaburzenia rytmu serca zakończone zgonem.

### *Leczenie*

Wskazane jest leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeżeli przyjęta została klinicznie znacząca ilość produktu, można wykonać płukanie żołądka z intubacją dotchawiczą. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego, jednakże istnieje niewiele danych potwierdzających skuteczność takiego działania. Nie istnieje swoista odtrutka. Konieczne jest ściśle kontrolowanie drożności dróg oddechowych, oddychania i krążenia poprzez ciągły zapis EKG oraz zapewnienie odpowiedniej podaży tlenu. Monitorowanie częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi należy kontynuować przez 24 godziny, do ustąpienia objawów przedawkowania. Wątpliwe jest, by hemodializa lub dializa otrzewnowa miały jakiegokolwiek istotne znaczenie.

U pacjentów z zaburzeniami stanu psychicznego należy ustalić, czy nie przyjmowali jednocześnie innych leków lub alkoholu, a w razie konieczności podać im tlen, nalokson, glukozę i tiaminę.

Jeśli konieczne jest podanie leku zwiększającego ciśnienie krwi, należy zastosować noradrenalinę lub metaraminol. Nie należy stosować adrenaliny, ponieważ może ona spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Substancja czynna, hydroksyzyny chlorowodorek, jest pochodną difenylometanu, który nie należy do tej samej grupy chemicznej co fenotiazyny, rezerpina, meprobamat czy benzodiazepiny.

#### Mechanizm działania

Hydroksyzyny chlorowodorek jest szybko działającym antagonistą receptora H1 o silnym działaniu przeciwsładowym i przeciwalergicznym. Działanie jest osiągnięte po około 1 godzinie i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Hydroksyzyny chlorowodorek ma również działanie uspokajające, ze względu na jego wpływ na twór siatkowaty. Działanie jest zauważalne po około 15 minutach i utrzymuje się przez około 12 godzin.

Hydroksyzyny chlorowodorek ma również działanie przeciwocholinergiczne, spazmolityczne i adrenolityczne.

#### Działanie farmakodynamiczne, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela hydroksyzyny chlorowodoru zostało zaobserwowane doświadczalnie i potwierdzone klinicznie. Dodatkowo, wykazano działanie przeciwwymiotne zarówno w próbie apomorfino-owej, jak i w próbie veriloidowej. Badania farmakologiczne i kliniczne wskazują, że hydroksyzyny chlorowodorek w dawkach terapeutycznych nie zwiększa wydzielania soku żołądkowego ani jego kwasowości, oraz w większości przypadków wykazuje łagodne działanie przeciwydzielnicze. Wykazano, że pokrzywka i zaczerwienienie u zdrowych ochotników, dorosłych i dzieci, zmniejszają się gdy w pierwszej kolejności wstrzyknięto śródskórnie histaminę lub antygeny. Wykazano również skuteczność hydroksyzyny chlorowodoru w zmniejszaniu świądu w różnych postaciach pokrzywki, wyprysku i zapalenia skóry.

W niewydolności wątroby, działanie przeciwhistaminowe pojedynczej dawki może się wydłużyć do 96 godzin po podaniu.

Badania zapisów EEG u zdrowych ochotników wykazują działanie anksjolityczno-sedacyjne produktu leczniczego. Działanie anksjolityczne zostało potwierdzone 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 nadmiernymi 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 po około 1 godzinie od podania produktu w postaci doustnej. Działanie sedacyjne rozpoczyna się po 30-45 minutach od podania tabletki. Hydroksyzyny chlorowodorek wykazuje również działanie spazmolityczne i sympatykolityczne. Ma słabe powinowactwo do receptorów muskarynowych. Hydroksyzyny chlorowodorek wykazuje łagodne działanie przeciwbólowe.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę i przeciwwiadowe działanie hydroksyzyny chlorowodoru badano u 12 dzieci (średnia wieku  $6,1 \pm 4,6$  lat) z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Każdemu dziecku podano pojedynczą dawkę doustną 0,7 mg/kg mc. Świad zmniejszył się znacznie w ciągu 1 do 24 godzin po podaniu dawki, zmniejszenie większe niż 85% trwało od 2 do 12 godzin. Silne działanie przeciwwiadowe utrzymuje się nawet wtedy, gdy stężenia substancji czynnej w surowicy są małe (tylko 10% maksymalnych uzyskanych stężeń). U dzieci, działanie biologiczne hydroksyzyny chlorowodoru wydaje się znacznie dłuższe, niż można by przewidzieć na podstawie wartości okresu półtrwania.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Hydroksyzyny chlorowodorek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągane w ciągu około dwóch godzin ( $t_{max}$ ) po podaniu doustnym. Po doustnym podaniu pojedynczych dawek 25 mg i 50 mg u dorosłych,  $C_{max}$  wynosi zwykle odpowiednio 30 i 70 ng/ml. Szybkość i zakres ekspozycji na hydroksyzyny chlorowodorek są bardzo podobne po podawaniu produktu w postaci tabletki i syropu. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stężenie wzrasta o około 30%. Biodostępność hydroksyzyny chlorowodoru po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego (IM) wynosi około 80%.

### Dystrybucja

Hydroksyzyny chlorowodorek jest szeroko dystrybuowany 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. u dorosłych. Hydroksyzyny chlorowodorek przenika do skóry po podaniu doustnym. Stężenie hydroksyzyny w skórze jest większe niż w surowicy, zarówno po pojedynczym, jak i po wielokrotnym podaniu.

Hydroksyzyny chlorowodorek przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową, co może prowadzić do wyższych stężeń u płodu niż u matki.

### Metabolizm

Hydroksyzyny chlorowodorek jest w znacznym stopniu metabolizowany. W powstawaniu głównego metabolitu cetyryzyny, metabolitu kwasu karboksylowego (45% dawki doustnej), bierze udział dehydrogenaza alkoholowa. Metabolit ten wywiera istotne działanie blokujące na obwodowe receptory  $H_1$ . Zidentyfikowano kilka innych metabolitów, w tym metabolit N-dealkilowany oraz

metabolit O-dealkilowany o 59-godzinny okresie półtrwania w osoczu. W tych szklakach metabolicznych pośredniczy głównie CYP3A4/5.

#### Eliminacja

Okres półtrwania hydroksyzyny u dorosłych wynosi około 14 godzin (7 - 20 godzin). Okres półtrwania głównego metabolitu, cetyryzyny, u dorosłych wynosi około 10 godzin. Klirens osoczowy (CL/F) po podaniu doustnym, określony w badaniach, wynosi 13 ml/min/kg mc. Jedynie 0,8% doustnej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Cetyryzyna jest głównie wydalana w postaci niezmienionej z moczem (25% dawki doustnej hydroksyzyny chlorowodoru).

#### Populacje szczególne

##### *Osoby 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 hydroksyzyny był wydłużony do 29 godzin, a pozorna objętość dystrybucji była zwiększona do 22,5 l/kg mc. Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej 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 doustnej dawki 0,7 mg/kg mc. Klirens osoczowy po podaniu doustnym, wyliczony na kg mc., był około 2,5 razy większy niż u dorosłych. Okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych. Wynosił on około 4 godzin u rocznych niemowląt oraz 11 godzin u czternastolatków i zwiększał się z wiekiem. U dzieci konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

##### *Zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z wtórną niewydolnością wątroby spowodowaną pierwotną żółciową marskością wątroby, klirens osoczowy produktu leczniczego wynosił 66% klirensu u 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.

##### *Zaburzenie czynności nerek*

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny:  $24 \pm 7$  ml/min). Ekspozycja (AUC) na hydroksyzyny chlorowodorek nie zmieniła się znacząco, natomiast w przypadku metabolitu, cetyryzyny, zwiększyła się około 5-krotnie. Metabolit ten nie jest skutecznie usuwany za pomocą dializy. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się cetyryzyny po podaniu wielokrotnym dawek hydroksyzyny chlorowodoru, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

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

U szczurów i królików obserwowano wady rozwojowe płodu i poronienia po podaniu hydroksyzyny w dawkach 50 mg/kg mc.

W wyizolowanych włóknach Purkiniego psa hydroksyzyna w stężeniu 3  $\mu$ M wydłużała czas trwania potencjału czynnościowego, co wskazuje na istnienie interakcji z kanałami potasowymi zaangażowanymi w fazę repolaryzacji. Dla większych stężeń, wynoszących 30  $\mu$ M, stwierdzono skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego, co wskazuje na możliwość interakcji z prądami wapniowymi i (lub) sodowymi. Hydroksyzyna w stężeniu  $IC_{50}$  wynoszącym 0,62  $\mu$ M, co stanowi stężenie od 10 do 60 razy większe niż stężenia terapeutyczne, powodowała hamowanie prądu potasowego (IKr) w kanałach hERG obecnych w komórkach ssaków. Jednak stężenia hydroksyzyny, jakie są konieczne do wywołania jakiegokolwiek wpływu na elektrofizjologię mięśnia sercowego, są od 10 do 100 razy większe niż stężenia konieczne do blokowania receptorów H1 i 5-HT2. W badaniach telemetrycznych u psów utrzymywanych w warunkach domowych, hydroksyzyna i jej enancjomery wywoływały podobne profile objawów sercowych, chociaż występowały pewne drobne różnice. W pierwszym badaniu telemetrycznym u psów, hydroksyzyna (21 mg/kg mc. doustnie) nieznacznie przyspieszała częstość akcji serca oraz powodowała skrócenie odstępów PR i QT. Nie

stwierdzono, by wpływała na zespół QRS i odstępy QTc, w związku z tym podczas stosowania normalnych dawek terapeutycznych jest mało prawdopodobne, by te niewielkie zmiany miały jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Podobny wpływ na tętno i odstęp PR zaobserwowano w drugim badaniu telemetrycznym u psów, w którym potwierdzono brak wpływu hydroksyzyny na odstęp QTc po podaniu pojedynczej doustnej dawki do 36 mg/kg mc.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Talk  
Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Hypromeloza 5 cPs  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Butelka HDPE:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane 10 mg oraz 25 mg dostarczane są w blistrach PVC/PVDC/Aluminium i butelkach z HDPE.

10 mg:

Blister PVC/PVDC/Aluminium:

10, 20, 25, 30, 50, 60, 84, 90, 100 i 250 tabletek.

Butelka z HDPE z polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy), w tekturowym pudełku:  
25, 30, 84 i 100 tabletek.

Butelka z HDPE z polipropylenową zakrętką oraz środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy), w tekturowym pudełku:  
250 tabletek. Opakowanie służące do dozowania przez personel medyczny.

25 mg:  
Blister PVC/PVDC/Aluminium:  
10, 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 100 i 250 tabletek.

Butelka z HDPE z polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy), w tekturowym pudełku:  
20, 25, 28, 30, 50, 60 i 100 tabletek.

Butelka z HDPE z polipropylenową zakrętką oraz środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy), w tekturowym pudełku:  
250 tabletek. Opakowanie służące do dozowania przez personel medyczny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Sztokholm  
Szwecja

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

Hydroxyzinum Bluefish, 10 mg: Pozwolenie nr: 28359  
Hydroxyzinum Bluefish, 25 mg: Pozwolenie nr: 28360

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 kwietnia 2024

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

10/06/2024