

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzine Orion, 10 mg, tabletki powlekane

Hydroxyzine Orion, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg hydroksyzyny chlorowodorku.

Tabletki 25 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg hydroksyzyny chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Tabletki 10 mg

Każda 10 mg tabletki powlekana zawiera 53,3 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tabletki 25 mg

Każda 25 mg tabletki powlekana zawiera 133,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki 10 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 5,5 mm, gładkie po obu stronach.

Tabletki 25 mg: białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 8 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę o mocy 25 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie lęku u dorosłych, gdy zastosowanie alternatywnych leków nie jest wskazane.

Objawowe leczenie świądu i pokrzywki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę produktu leczniczego Hydroxyzine Orion należy dostosować indywidualnie do potrzeby pacjenta i stosować produkt w najmniejszej skutecznej dawce, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Świąd i pokrzywka

Dorośli i młodzież (w wieku ≥ 12 lat):

Dawka początkowa: 25 mg do 50 mg wieczorem.

Dzieci (w wieku ≥ 5 do 11 lat):

10 mg do 25 mg wieczorem.

Objawowe leczenie lęku u dorosłych

Dorośli:

10 mg do 50 mg (w dawkach podzielonych na 2 lub 3 dawki dobowe).

Wszystkie wskazania:

Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci korzystne może być podzielenie dawki dobowej na 2 lub 3 dawki. Ponieważ tabletek o mocy 10 mg nie można podzielić na dwie równe dawki, jeśli konieczne jest podanie dawki mniejszej niż 10 mg, lub gdy pacjent nie może połknąć tabletki, należy zastosować inne odpowiednie moce i postaci farmaceutyczne produktów leczniczych zawierających hydroksyzynę.

U dorosłych i u dzieci o masie ciała 40 kg lub powyżej, maksymalna dawka dobowa wynosi 100 mg na dobę.

Maksymalna dawka dobowa u dzieci o masie ciała do 40 kg wynosi 2 mg/kg mc./dobę.

Farmakoterapię lęku i niepokoju należy zawsze traktować jako leczenie uzupełniające. Jeśli to możliwe, leczenie powinno być rozpoczęte, prowadzone oraz zakończone przez tego samego lekarza.

Specjalne grupy pacjentów

Dawkę należy dostosować w podanym zakresie dawek, zgodnie z odpowiedzią pacjenta na leczenie.

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 dobowa u osób w podeszłym wieku wynosi 50 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Należy stale oceniać wyniki oraz potrzebę leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę hydroksyzyny, ze względu na zmniejszone wydalanie jej metabolitu, cetyryzyny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność oraz rozważyć zmniejszenie dawki.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Hydroxyzine Orion nie należy stosować u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną, cetyryzynę lub inne pochodne piperazyny, aminofilinę, etylenodiaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- porfirią.
- u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- 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, stosujący jednocześnie leki, o których wiadomo, że wydłużają odstę 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 produkt leczniczy Hydroxyzine Orion pacjentom ze zwiększonym ryzykiem występowania drgawek.

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

Ze względu na możliwe działanie przeciwocholinergiczne, należy zachować ostrożność podczas leczenia w następujących przypadkach:

- osoby w podeszłym wieku,
- pacjenci z jaskrą,
- pacjenci z zatrzymaniem moczu,
- osoby z osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego,
- nużliwość mięśni,
- otępienie.

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.

Wpływ na układ naczyniowo-mózgowy

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji pacjentów. Hydroksyzynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

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).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Hydroxyzine Orion (patrz punkt 4.2).

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

Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Hydroxyzine Orion, jeśli podaje się go razem z innymi lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) lub z lekami o właściwościach przeciwocholinergicznym (patrz punkt 4.5). Podczas stosowania hydroksyzyny należy unikać picia alkoholu (patrz punkt 4.5).

Leczenie należy przerwać na co najmniej 5 dni przed wykonaniem skórnych testów alergicznych lub testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną, aby uniknąć wpływu hydroksyzyny na wyniki tych badań (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Hydroxyzine Orion zawiera laktozę (patrz punkt 6.1). Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek 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 odstępow QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, np. z lekami przeciwaritmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid), klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (np. haloperydol), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. cytalopram, escitalopram), niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina, hydroksychlorochina), niektórymi antybiotykami (np. erytromycyna, lewofloksacyna, 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 oskrzelowej z metacholiną, aby uniknąć wpływu hydroksyzyny na wyniki tych badań.

Inhibitory monoaminoooksydazy (inhibitory MAO)

Należy unikać równoczesnego podawania hydroksyzyny z inhibitorami MAO.

Połączenia wymagające zachowania ostrożności:

Leki wywołujące bradykardię i hipokaliemię

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

Leki wpływające depresyjnie na OUN

Należy poinformować pacjenta, że hydroksyzyna może nasilać działanie leków wpływających depresyjnie na OUN lub leków wykazujących działanie przeciwocholinergiczne. Dawkę należy dostosować indywidualnie do reakcji pacjenta.

Alkohol

Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

Adrenalina

Hydroksyzyna przeciwdziała wzrostowi ciśnienia krwi, wywołanemu działaniem adrenaliny.

Fenytoina

U szczurów hydroksyzyna zmniejszała przeciwdrgawkowe działanie fenytoiny.

Cymetydyna

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

Substraty izoenzymu CYP2D6

Hydroksyzyna jest inhibitorem CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M: 1,7 μ 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 przeciwdepresyjnymi (amitryptylina, klomipramina, dezypramina, duloksetyna, imipramina, paroksetyna, wenlafaksyna);
- lekami przeciwpsychotycznymi (arypiprazol, haloperydol, rysperydon, tiorydazyna);
- kodeiną, dekstrometorfanem, flekainidem, meksyletiną, ondasetronem, tamoksyfenem, tramadolem.

UDP-glukuronylotransferaza i cytochrom P450

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

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 z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, takimi jak tiazydowe leki moczopędne (hipokaliemia), ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia opornych na leczenie zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Hydroxyzine Orion jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Nie ma lub istnieją ograniczone dane, dotyczące stosowania hydroksyzyny u kobiet w ciąży. Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu, niż u matki. U noworodków, których matki otrzymywały hydroksyzynę w ciąży i (lub) podczas porodu, obserwowano następujące objawy bezpośrednio lub kilka godzin po urodzeniu: hipotonię, zaburzenia ruchowe, w tym zaburzenia pozapiramidowe, ruchy kloniczne, depresję OUN, niedotlenienie

noworodka lub zatrzymanie moczu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Jeżeli leczenie produktem leczniczym Hydroxyzine Orion jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać.

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących przenikania hydroksyzyny do mleka kobiecego, jednak obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matki leczone hydroksyzyną. Dlatego też, produkt leczniczy Hydroxyzine Orion jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie ma informacji, dotyczących wpływu hydroksyzyny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hydroksyzyna wywiera umiarkowany do znacznego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy uprzedzić pacjentów, że ich zdolność do wykonywania czynności wymagających koncentracji uwagi lub koordynacji fizycznej, takich jak prowadzenie pojazdów oraz obsługiwanie maszyn, może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym leków przeciwhistaminowych jest depresja ośrodkowego układu nerwowego. Objawy wahają się od niewielkiej senności do głębokiego snu i obejmują znużenie, zawroty głowy i brak koordynacji. W pojedynczych przypadkach może wystąpić paradoksalne pobudzenie, zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek u dzieci i osób w podeszłym wieku. Jeśli wystąpią działania niepożądane typu uspokojenia, mogą one zmniejszyć się po kilku dniach leczenia. Inne, częste działania niepożądane obejmują działanie przeciwocholinergiczne, reakcje nadwrażliwości, ból głowy, zaburzenia aktywności psychomotorycznej i działanie przeciwmuskarynowe.

A Badania kliniczne

Doustne podanie hydroksyzyny:

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów, zgłoszone w badaniach klinicznych nad hydroksyzyną, kontrolowanych placebo. W badaniach uczestniczyło 735 pacjentów przyjmujących hydroksyzynę w dawce 50 mg/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 Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Poniższa lista zawiera działania niepożądane, zgłoszone po wprowadzeniu hydroksyzyny do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA - W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem. Ocena działań niepożądanych oparta jest na następujących kategoriach częstości występowania.

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).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<u>Nieznana</u>	<u>Małopłytkowość</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<u>Rzadko</u>	<u>Reakcje nadwrażliwości</u>
	<u>Bardzo rzadko</u>	<u>Anafilaksja</u>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Pobudzenie, splątanie</u>
	<u>Rzadko</u>	<u>Dezorientacja, omamy</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Agresja, depresja, tiki</u>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<u>Często</u>	<u>Sedacja</u>
	<u>Niezbyt często</u>	<u>Zawroty głowy, bezsenność, drżenie</u>
	<u>Rzadko</u>	<u>Drgawki, dyskineza</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Dystonia, parestezje, omdlenia</u>
<i>Zaburzenia oka</i>	<u>Rzadko</u>	<u>Zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Napad przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych</u>
<i>Zaburzenia serca</i>	<u>Rzadko</u>	<u>Zatrzymanie akcji serca, migotanie komór, częstoskurcz komorowy</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4), komorowe zaburzenia rytmu serca (np. torsade de pointes)</u>
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	<u>Rzadko</u>	<u>Niedociśnienie tętnicze</u>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	<u>Bardzo rzadko</u>	<u>Skurcz oskrzeli</u>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Nudności</u>
	<u>Rzadko</u>	<u>Zaparcia, wymioty</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Biegunka</u>
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<u>Rzadko</u>	<u>Zwiększenie stężenia transaminaz, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny i glutamylu</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Zapalenie wątroby</u>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<u>Rzadko</u>	<u>Świąd, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo plamkowa, pokrzywka, zapalenie skóry</u>
	<u>Bardzo rzadko</u>	<u>Obrzęk naczynioworuchowy, wzmożona potliwość, utrwalona wysypka polekowa,</u>

		<u>ostra uogólniona osutka</u> <u>krostkowa, rumień</u> <u>wielopostaciowy, zespół</u> <u>Stevensa Johnsona</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Zmiany pęcherzowe, np.</u> <u>toksyczna nekroliza naskórka,</u> <u>pemfigoid</u>
<u>Zaburzenia nerek i dróg</u> <u>moczowych</u>	<u>Rzadko</u>	<u>Zatrzymanie moczu</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Trudności w oddawaniu</u> <u>moczu, moczenie mimowolne</u>
<u>Zaburzenia ogólne i stany w</u> <u>miejscu podania</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Złe samopoczucie, gorączka</u>
	<u>Nieznana</u>	<u>Astenia, obrzęki</u>
<u>Badania diagnostyczne</u>	<u>Nieznana</u>	<u>Zwiększenie masy ciała</u>

Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi 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 181 C, 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 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. Następnie może wystąpić obniżony poziom świadomości, depresja oddechowa, drgawki, niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardię. Może wystąpić śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa. Opisywano wydłużenie odstępu QT i poważne zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym, w związku z przedawkowaniem neuroleptyków.

Leczenie

Wskazane jest leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeżeli przyjęta została klinicznie znacząca ilość produktu, można wykonać płukanie żołądka z uprzednią intubacją dotchawiczą. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego, jednakże istnieje niewiele danych potwierdzających skuteczność takiego działania. 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 krwi należy kontynuować przez 24 godziny, do ustąpienia objawów przedawkowania. Wątpliwe jest, by hemodializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek istotne znaczenie.

Nie istnieje swoista odtrutka. Dane literaturowe wskazują, że podanie fizostygminy w dawce terapeutycznej może prowadzić do silnego, zagrażającego życiu działania przeciwocholinergicznego, opornego na stosowanie innych leków. Nie należy stosować fizostygminy w celu niedopuszczenia do zapadnięcia pacjenta w sen. Jeśli doszło do jednoczesnego zażycia pierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, stosowanie fizostygminy może wywołać drgawki i oporne na leczenie zatrzymanie akcji serca. Fizostygminy należy również unikać u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa w sercu.

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 zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, należy zastosować noradrenalinę lub metaraminol. Nie należy stosować adrenaliny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Silne działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela chlorowodoru hydroksyzyny zostało udowodnione doświadczalnie i potwierdzone klinicznie. Dodatkowo, wykazano działanie przeciwwymiotne zarówno w próbie apomorfinojowej, jak i w próbie veriloidowej. Badania farmakologiczne i kliniczne wskazują, że chlorowodorek hydroksyzyny w dawkach terapeutycznych nie zwiększa wydzielania kwasu żołądkowego ani jego kwasowości, oraz w większości przypadków wykazuje łagodne działanie przeciwydzielnicze. Wykazano zmniejszenie odczynu bąbel-rumień u zdrowych dorosłych ochotników oraz u dzieci po śródskórnym podaniu histaminy lub antygenów. Wykazano również skuteczność chlorowodoru hydroksyzyny 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 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 30-45 minutach od podania tabletek.

Chlorowodorek hydroksyzyny wykazuje również działanie spazmolityczne i sympatykolytyczne. Ma słabe powinowactwo do receptorów muskarynowych. Chlorowodorek hydroksyzyny wykazuje łagodne działanie przeciwbólowe.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Chlorowodorek hydroksyzyny jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu około dwóch godzin po podaniu doustnym (t_{max}). 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 chlorowodorek hydroksyzyny są bardzo podobne po podawaniu produktu w postaci tabletek i syropu. Po kolejnej dawce podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność chlorowodoru hydroksyzyny po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego wynosi około 80%.

Dystrybucja

Chlorowodorek hydroksyzyny 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. Chlorowodorek hydroksyzyny przenika do skóry po podaniu doustnym. Stężenie hydroksyzyny w skórze jest większe niż w surowicy, zarówno po pojedynczym, jak i po wielokrotnym podaniu. Chlorowodorek hydroksyzyny przechodzi przez barierę krew-mózg oraz barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu niż u matki.

Metabolizm

Chlorowodorek hydroksyzyny jest w znacznym stopniu metabolizowany. W powstawaniu głównego metabolitu - cetyryzyny, będącej kwasem karboksylowym (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 okres 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). 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 wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Cetyryzyna jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej (25% dawki doustnej chlorowodoru hydroksyzyny).

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 $0,7 \text{ mg/kg mc.}$ Okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksyzyny był wydłużony do 29 godzin, a pozorna objętość dystrybucji była zwiększona do $22,5 \text{ l/kg mc.}$ 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. Klirens osoczowy, 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. 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 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 ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny: 24 ± 7 ml/min). Zakres ekspozycji (AUC) na hydroksyzynę nie uległ istotnej zmianie, natomiast na metabolit, cetyryzynę, zwiększył się około 5-krotnie. Metabolit ten nie jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się metabolitu po podaniu wielokrotnym dawek chlorowodoru hydroksyzyny, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W wyizolowanych włóknach Purkiniego psa hydroksyzyna w stężeniu 3 μ M wydłużała czas trwania potencjału czynnościowego, co wskazuje na istnienie interakcji z kanałami potasowymi zaangażowanymi w fazę repolaryzacji. Dla większego stężenia, 30 μ M, stwierdzono znaczne skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego, co wskazuje na możliwość interakcji z prądami wapniowymi (lub) sodowymi. Chlorowodorek hydroksyzyny powodował hamowanie prądu potasowego (IKr) w kanałach hERG wyizolowanych z komórek ssaków, w stężeniu IC_{50} wynoszącym $0,62$ μ M, co stanowi stężenie od 10 do 60 razy większe niż stężenia terapeutyczne. Dodatkowo, stężenia chlorowodoru hydroksyzyny konieczne do wywołania wpływu na elektrofizjologię mięśnia sercowego są od 10 do 100 razy większe niż stężenia konieczne do blokowania receptorów H_1 i $5-HT_2$. U swobodnych, przytomnych psów monitorowanych za pomocą telemetrii, chlorowodorek hydroksyzyny i jego enancjomery wywoływały podobne profile objawów sercowych, chociaż występowały pewne drobne różnice. W pierwszym badaniu telemetrycznym u psów, chlorowodorek hydroksyzyny (21 mg/kg mc. doustnie) nieznacznie zwiększał ciśnienie tętnicze, przyspieszał akcję serca oraz powodował skrócenie odstępów PR i QT. Nie stwierdzono, by wpływał na zespół QRS czy odstęp QTc, w związku z czym podczas stosowania normalnych dawek terapeutycznych jest mało prawdopodobne, by te niewielkie zmiany miały jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Wapnia fosforan

Skrobia żelowana kukurydziana
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza 5 mPas
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

25, 30 lub 100 tabletek: blistry z PVDC/PVC/Aluminium.
250 tabletek: pojemniki z HDPE z zakrętką z PP, z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hydroxyzine Orion, 10 mg: Pozwolenie nr: 23689
Hydroxyzine Orion, 25 mg: Pozwolenie nr: 23690

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.2017

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

06.09.2024