

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comfortin, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Jedna tabletkę powlekana zawiera 47,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletki - białe, owalne, obustronnie wypukłe, gładkie, powlekane z linią podziału, o wymiarach 8,7 x 5,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Comfortin należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Czas leczenia powinien być możliwie najkrótszy.

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

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

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

Dla dzieci w wieku poniżej 6 lat i starszych, które nie umieją połykać tabletek jest dostępna inna postać farmaceutyczna produktów leczniczych zawierających hydroksyzynę - syrop, odpowiedni dla tej grupy wiekowej.

Dorośli

Objawowe leczenie lęku:

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

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

Objawowe leczenie świądu:

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

Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi:

50 do 100 mg hydroksyzyny w dawce jednorazowej.

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.

Objawowe leczenie świądu:

Dzieci w wieku od 12 miesięcy: 1 mg/kg mc. na dobę do 2 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych.

Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi:

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

Skumulowana dawka dobową nie powinna być większa niż 2 mg/kg mc. na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

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

Stosowanie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na hydroksyzynę, cetyryzynę i inne pochodne piperazyny, aminofilinę, etylenodiaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porfiria.
- Pacjenci ze znanym nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.
- Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym ze stwierdzoną chorobą układu krążenia, znaczącymi zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipomagnezemia), nagłą śmiercią sercową w rodzinie, znaczącą bradykardią, stosujący jednocześnie leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęg QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Cięża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

Należy unikać 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, co mogło przyczynić się do wystąpienia tych zdarzeń (patrz punkt 4.8).

Hydroksyzynę należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Leczenie hydroksyzyną należy przerwać, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą być związane z zaburzeniami rytmu serca. Pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Należy poinstruować pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy dotyczące serca.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się stosowania hydroksyzyny u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na zmniejszoną eliminację hydroksyzyny w tej grupie pacjentów, w porównaniu do młodszych pacjentów dorosłych, oraz ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. działanie przeciwocholinergiczne) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niewydolność wątroby i nerek

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące substancji pomocniczych

Comfortin 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

Hydroksyzyna działa antagonistycznie 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 równoczesnego podawania hydroksyzyny razem z inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitorami MAO).

Hydroksyzyna osłabia działanie adrenaliny zwiększające ciśnienie krwi.

Hydroksyzyna zmniejsza przeciwdrgawkowe działanie fenytoiny podawanej szczurom.

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

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

Hydroksyzyna w stężeniu 100 μM nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy 1A1 oraz 1A6 UDP-glukuronylotransferazy, w ludzkich mikrosomach wątrobowych.

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

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

Połączenia przeciwwskazane

Jednoczesne stosowanie hydroksyzyny z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, np. z lekami przeciwaritmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid), klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (np. haloperydol), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. cytalopram, escitalopram), niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina i hydroksychlorochina), niektórymi antybiotykami (np. erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna), niektórymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. pentamidyna), niektórymi lekami stosowanymi w chorobach układu pokarmowego (np. prukalopryd), niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu raka (np. toremifen, wandetanib), metadonem, zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca. Z tego względu jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Połączenia wymagające zachowania ostrożności

Hydroksyzyna jest metabolizowana przez dehydrogenazę alkoholową oraz CYP3A4/5. Podczas jednoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami tych enzymów, można spodziewać się zwiększenia stężenia hydroksyzyny we krwi. W przypadku, kiedy hamowany jest tylko jeden ze szlaków metabolicznych, inny może częściowo go kompensować. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami wywołującymi bradykardię i hipokaliemię.

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. Nie należy podawać hydroksyzyny w czasie ciąży.

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową osiągając u płodu wyższe stężenia niż u matki. Aktualnie brak danych epidemiologicznych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania hydroksyzyny w okresie ciąży.

U noworodków, których matki otrzymywały hydroksyzynę w późnej ciąży i (lub) podczas porodu, odnotowano następujące zdarzenia bezpośrednio lub kilka godzin po urodzeniu: hipotonię, zaburzenia ruchowe, w tym zaburzenia pozapiramidowe, ruchy kloniczne, depresję OUN, niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu. Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących przenikania hydroksyzyny do mleka kobiet karmiących, jednak obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące hydroksyzynę. Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana podczas laktacji. Karmienie piersią należy przerwać, jeżeli konieczne jest leczenie hydroksyzyną.

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 wywiera wpływ 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 lekami o działaniu uspokajającym, gdyż nasila to depresyjny wpływ na układ nerwowy.

4.8 Działania niepożądane

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

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 co najmniej u 1% pacjentów, zgłoszone w badaniach klinicznych z hydroksyzyną kontrolowanych placebo. W badaniach uczestniczyło 735 pacjentów przyjmujących hydroksyzynę w dawce 50 mg/dobę oraz u 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.

Po wprowadzeniu hydroksyzyny do obrotu uzyskano następujące informacje dotyczące działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: pobudzenie, splątanie

Rzadko: dezorientacja, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: sedacja

Niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, drżenie

Rzadko: drgawki, dyskineza

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 układu oddechowego, 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:

Aleje Jerozolimskie 181C, 02 - 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po znacznym przedawkowaniu hydroksyzyny wiążą się głównie z nadmiernym działaniem 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) oraz pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa.

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

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

U osób z objawami przedawkowania oraz u których mogą wystąpić objawy zaburzeń świadomości, śpiączka lub drgawki, nie należy stosować preparatów wymiotnicy ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju zachłystowego zapalenia płuc. Jeżeli nastąpiło klinicznie znaczące zażycie leku, to można wykonać płukanie żołądka z uprzednią intubacją dotchawiczą.

Istnieje niewiele danych potwierdzających działanie zastosowanego węgla aktywnego.

Wątpliwe jest, by hemodializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek istotne znaczenie.

Nie istnieje swoista odtrutka.

Dane literaturowe wskazują, że w przypadku silnego, zagrażającego życiu działania przeciwocholinergicznego opornego na stosowanie innych leków, skuteczne może być podanie fizostygminy w dawce terapeutycznej. Nie należy stosować fizostygminy wyłącznie w celu niedopuszczenia do zapadnięcia pacjenta w sen.

Jeśli doszło do jednoczesnego zażycia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, stosowanie fizostygminy może wywołać drgawki i oporne na leczenie zatrzymanie akcji serca. Należy również unikać fizostygminy u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia sercowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne; anksjolityki;
kod ATC: N05BB01

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Początek działania

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego wynosi około 80%.

Dystrybucja

Hydroksyzyna jest szeroko dystrybuowana w organizmie i na ogół osiąga większe stężenia w tkankach niż w osoczu. Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi 7 do 16 l/kg mc.

Hydroksyzyna przenika do skóry po podaniu doustnym. Stężenie hydroksyzyny w skórze jest większe niż w surowicy, zarówno po pojedynczym, jak i po wielokrotnym podaniu.

Hydroksyzyna przechodzi przez barierę krew-mózg oraz barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu niż u matki.

Metabolizm

Hydroksyzyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, a w powstawaniu jej głównego metabolitu cetyryzyny (45% dawki doustnej) bierze udział dehydrogenaza alkoholowa. Metabolit ten wywiera istotne działanie blokujące na obwodowe receptory H_1 . Zidentyfikowano kilka innych metabolitów hydroksyzyny, w tym metabolit N-dealkilowany oraz O-dealkilowany o 59-godzinny okresie półtrwania w osoczu. Te metabolity powstają przy udziale CYP3A4/5.

Eliminacja

Okres półtrwania hydroksyzyny u osób dorosłych wynosi około 14 godzin (zakres: 7 - 20 godzin).

Pozorny całkowity klirens określony w badaniach wynosi 13 ml/min/kg mc. Jedynie 0,8% dawki hydroksyzyny jest wydalone w postaci niezmienionej wraz moczem. Główny metabolit hydroksyzyny - cetyryzyna, jest wydalana z moczem (25% dawki doustnej i 16 % dawki domięśniowej hydroksyzyny).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach docelowych

Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku:

Charakterystykę farmakokinetyczną hydroksyzyny badano u 9 zdrowych osób w podeszłym wieku ($69,5 \pm 3,7$ lat) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. Okres półtrwania hydroksyzyny w fazie eliminacji był wydłużony do 29 godzin, a pozorna objętość dystrybucji była zwiększona do 22,5 l/kg mc. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zmniejszenie dawki dobowej hydroksyzyny (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież:

Charakterystykę farmakokinetyczną hydroksyzyny oceniano u 12 dzieci ($6,1 \pm 4,6$ lat; $22,0 \pm 12,0$ kg mc.) po podaniu pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. Stwierdzono, że pozorny klirens osoczowy hydroksyzyny był około 2,5 razy większy niż u osób dorosłych. Okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych. Wynosił on około 4 godzin u rocznych pacjentów oraz 11 godzin u pacjentów czternastoletnich. Dlatego u dzieci konieczne jest dostosowanie dawki hydroksyzyny (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka u osób z niewydolnością wątroby:

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

Farmakokinetyka u osób z niewydolnością nerek:

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa stosowania oraz badania toksykologiczne nie ujawniły istotnego zagrożenia związanego ze stosowaniem hydroksyzyny. Brak danych o istotnym znaczeniu klinicznym, nieopisanych we wcześniejszych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II White 57U18539:
Hypromelozą
Polidekstroza (E 1200)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Maltodekstryna
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E
tel.: +48 (71) 352 95 22
faks: +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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