

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzinum Adamed, 10 mg, tabletki powlekane
Hydroxyzinum Adamed, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 10 mg tabletki powlekana zawiera 10 mg hydroksyzyny chlorowodoru.
Każda 25 mg tabletki powlekana zawiera 25 mg hydroksyzyny chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Hydroxyzinum Adamed 10 mg: 22 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).
Hydroxyzinum Adamed 25 mg: 55 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Hydroxyzinum Adamed 10 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 5 mm.

Hydroxyzinum Adamed 25 mg: Białe lub prawie białe, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 10 mm x 4 mm, z linią podziału po obu stronach. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie lęku u dorosłych.
Objawowe leczenie świądu u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 6 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Hydroxyzinum Adamed należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Ponieważ tabletek nie można podzielić na dwie równe dawki, jeśli konieczne jest podanie dawki, której nie można osiągnąć za pomocą tych tabletek, należy zastosować inne odpowiednie moce i postaci farmaceutyczne produktów leczniczych zawierających hydroksyzynę.

Dorośli:

Objawowe leczenie lęku:

50 mg na dobę, w 3 dawkach podzielonych, przy czym większą dawkę należy przyjmować wieczorem. W cięższych przypadkach można stosować do 100 mg na dobę.
Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

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

Objawowe leczenie snu:

Dawka początkowa wynosi 25 mg przyjmowane wieczorem (około 1 godziny przed snem), następnie w razie konieczności dawkę można zwiększyć do łącznie 25 mg, 3 do 4 razy na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

Dzieci w wieku ≥ 6 do 17 lat:

Objawowe leczenie snu:

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

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.

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 hydroksyzyny, ze względu na zmniejszone wydalanie jej metabolitu, cetyryzyny. Należy zapoznać się z poniższą tabelą i dostosować dawkę zgodnie ze wskazaniami. Zmniejszenie dawki może mieć wpływ na działanie przeciwlękowe hydroksyzyny, co należy oceniać indywidualnie.

Dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Stopień	eGFR (ml/min)	Procent zalecanej dawki
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

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 Hydroksyzinum Adamed u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na możliwe trudności z połknięciem tabletek.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności 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.
- Cięża 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 odstęp QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

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).

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

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na możliwe działanie przeciwocholinergiczne, należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksyzyny u pacjentów z jaskrą, niedrożnością dróg moczowych, u osób z osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, nużliwością mięśni lub otyłością.

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

Młodsze 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 występowanie drgawek po podaniu hydroksyzyny.

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 przeciwocholinergicznym (patrz punkt 4.5).

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

Leczenie należy przerwać na co najmniej 5 dni przed wykonaniem testów alergicznych lub testu prowokacji 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 uprzedzić poinformować 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 początkowych działaniach niepożądanych.

Zdarzenia naczyniowo-mózgowe

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

Substancje pomocnicze

Tabletki produktu leczniczego Hydroxyzinum Adamed zawierają laktozę (patrz punkt 6.1). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki produktu leczniczego Hydroxyzinum Adamed zawierają 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 odstępn QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, np. z lekami przeciwarrytmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid), klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (np. haloperydol), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. cytalopram, escitalopram), niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina), niektórymi antybiotykami (np. erytromycyna, lewofloksacyna, 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 cholinesterazy

Hydroksyzyna działa antagonistycznie do betahistyny oraz inhibitorów cholinesterazy.

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 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 hamująco na OUN

Należy poinformować pacjenta, że hydroksyzyna może nasilać działanie leków wpływających hamująco na OUN lub leków wykazujących działanie przeciwocholinergiczne. Należy dostosować dawkę 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 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

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 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, jednak 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

Działania niepożądane są głównie związane z hamującym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy lub paradoksalnym pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego, działaniem przeciwcholinergicznym lub reakcjami nadwrażliwości.

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

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działania niepożądane
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, parestezje, omdlenia
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. <i>torsade de pointes</i>), 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 czynnościowych 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 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
Częstość nieznana	trudności w oddawaniu moczu, moczenie mimowolne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	złe samopoczucie, gorączka
Częstość nieznana	astenia, obrzęk
Badania diagnostyczne	
Częstość nieznana	zwiększenie masy ciała

Leczenie neuroleptykami może powodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca. Podczas leczenia tymi lekami zgłaszano przypadki nagłego zgonu, mogącego 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, hamowaniem lub paradoksalnym pobudzeniem OUN. Należą do nich: nudności, wymioty, tachykardia, gorączka, senność, zaburzenia odruchu żrenicznego, drżenie, splątanie lub omamy, a następnie może wystąpić obniżony poziom świadomości, depresja oddechowa, drgawki, niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia rytmu serca oraz pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa. W związku z przedawkowaniem neuroleptyków opisywano wydłużenie odstępu QT i poważne zaburzenia rytmu serca zakończone zgonem.

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. Nie istnieje swoista odtrutka. Konieczne jest ścisłe 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.

U pacjentów z zaburzeniami świadomości 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 w leczeniu zatrucia, 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, meproamat czy benzodiazepiny.

Mechanizm działania

Hydroksyzyny chlorowodorek nie hamuje czynności kory mózgu. Jego działanie może polegać na hamowaniu aktywności niektórych głównych obszarów podkorowych OUN.

Działanie farmakodynamiczne, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela hydroksyzyny chlorowodoru, 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 hydroksyzyny chlorowodorek w dawkach terapeutycznych nie zwiększa wydzielania soku 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 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 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 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 przeciwświądowe 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 $0,7 \text{ mg/kg mc.}$ Świąd zmniejszył się znacznie w ciągu 1 do 24 godzin po podaniu dawki, zmniejszenie większe niż 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 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 tabletek i syropu. Po kolejnej dawce podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny chlorowodoru po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego 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. 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 oraz barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu niż u matki.

Metabolizm

Hydroksyzyny chlorowodorek 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 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 $0,7 \text{ mg/kg mc.}$ Okres półtrwania hydroksyzyny był wydłużony do 29 godzin, a pozorna objętość dystrybucji była zwiększona do $22,5 \text{ l/kg mc.}$ 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; $22,0 \pm 12,0 \text{ kg mc.}$) po podaniu pojedynczej dawki $0,7 \text{ mg/kg mc.}$ 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 czternastoletnich nastolatków 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 ± 7 ml/min). Ekspozycja (AUC) na hydroksyzyny chlorowodorek nie zmieniła się znacząco, natomiast na metabolit, cetyryzynę, zwiększyła się około 5-krotnie. Metabolit ten nie jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się metabolitu, 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

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań u zwierząt dotyczących rakotwórczości hydroksyzyny.

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 μ M wydłużała czas trwania potencjału czynnościowego, co wskazuje na istnienie interakcji z kanałami potasowymi zaangażowanymi w fazę repolaryzacji. Dla większych stężeń, wynoszących 30 μ M, stwierdzono znaczne skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego, co wskazuje na możliwość interakcji z wapniem i (lub) prądami jonowymi. Hydroksyzyna powodowała hamowanie prądu potasowego (IKr) w kanałach hERG wyizolowanych z komórek ssaków, w stężeniu IC₅₀ wynoszącym 0,62 μ M, co stanowi stężenie od 10 do 60 razy większe, niż stężenia terapeutyczne. 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 zwiększała ciśnienie tętnicze, przyspieszała akcję serca oraz powodowała skrócenie odstępów PR i QT. Nie stwierdzono, by wpływała na zespół QRS czy odstęp QTc, w związku z czym podczas stosowania normalnych dawek terapeutycznych jest mało prawdopodobne, by te niewielkie zmiany miały jakikolwiek znaczenie kliniczne.

Podobny wpływ na częstość akcji serca i odstęp PR obserwowano 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 dostarczane są w blistrach PVC/PVDC/Aluminium i butelkach z HDPE.

Blistry PVC/PVDC/Aluminium:

10 mg: 25, 30, 84, 100 i 250 tabletek
25 mg: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 i 250 tabletek.

Butelki HDPE z wieczkiem z PP, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierającym środek pochłaniający wilgoć oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym:

10 mg: 25, 30, 84 i 100 tabletek
25 mg: 20, 25, 28, 30, 50, 60 i 100 tabletek.

Butelki HDPE z wieczkiem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym:

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

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hydroxyzinum Adamed, 10 mg, tabletki powlekane: 23425

Hydroxyzinum Adamed, 25 mg, tabletki powlekane: 23426

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

Hydroxyzinum Adamed, 10 mg, tabletki powlekane:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.11.2020

Hydroxyzinum Adamed, 25 mg, tabletki powlekane:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.11.2020

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

16.11.2023