

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxyzynum Zentiva, 10 mg, tabletki powlekane  
Hydroxyzynum Zentiva, 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydroxyzynum Zentiva, 10 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg hydroksyzyny chlorowodoru (*Hydroxyzini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 40,9 mg laktozy jednowodnej

Hydroxyzynum Zentiva, 25 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg hydroksyzyny chlorowodoru (*Hydroxyzini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 102,3 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Hydroxyzynum Zentiva, 10 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm.

Hydroxyzynum Zentiva, 25 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią dzielącą na pół po jednej stronie i średnicy około 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Objawowe leczenie lęku u dorosłych.
- Objawowe leczenie świądu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Hydroxyzynum Zentiva należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

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

Objawowe leczenie lęku i niepokoju:

Dorośli: 50 mg na dobę w 2-3 dawkach podzielonych.

W ciężkich przypadkach do 100 mg/dobę.

#### Świąd:

Dorośli: dawka początkowa 25 mg przed snem, w razie konieczności zwiększyć dawkę, podając trzy do czterech razy na dobę.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy zalecanej dawki ze względu na przedłużone działanie. U osób w podeszłym wieku, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ze względu na zmniejszone wydalanie metabolitu leku, cetyryzyny, zaleca się zmniejszenie stosowanej dawki.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie podawać tabletek dzieciom w wieku poniżej 12 lat lub masie ciała mniejszej niż 30 kg.

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

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować popijając płynem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

#### **Hydroxyzinum Zentiva jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, cetyryzynę, inne pochodne piperazyny, aminofilinę lub etylenodiaminę.
- U pacjentów z porfirią.
- U pacjentów ze znanym nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.
- U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym ze stwierdzoną chorobą układu krążenia, znaczącymi zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipomagnezemia), nagłą śmiercią sercową w rodzinie, znaczącą bradykardią, stosujących jednocześnie leki, o których wiadomo, że wydłużają odstę QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.4-6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Hydroxyzinum Zentiva pacjentom ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek.

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

Ze względu na potencjalne działanie przeciwcholinergiczne produktu Hydroxyzinum Zentiva, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z jaskrą, z utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, *miasthenia gravis* oraz otępieniem.

Może być konieczne dostosowanie dawkowania, jeśli Hydroksyzinum Zentiva jest stosowany jednocześnie z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy lub z lekami o właściwościach przeciwcholinergicznym (patrz punkt 4.5).

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

#### 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, a 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, a pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza.

Należy poinstruować pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy związane z sercem.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć stosowane dawki (patrz punkt 4.2).

#### Laktoza jednowodna

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem 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 przeciwcholinergicznym należy rozważyć możliwość nasilenia działania i dawkowanie należy dostosować indywidualnie.

Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.

Hydroksyzyna działa antagonistycznie w stosunku do betahistyny oraz inhibitorów cholinoesterazy. Leczenie należy przerwać na co najmniej 5 dni przed przeprowadzeniem testów na alergię lub testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną, aby uniknąć wpływu na wyniki tych badań.

Należy unikać jednoczesnego podawania hydroksyzyny z inhibitorami monoaminooksydazy.

Hydroksyzyna osłabia zwiększające ciśnienie krwi działanie adrenaliny.

Hydroksyzyna zmniejszała działanie przeciwdrgawkowe fenytoiny u szczurów.

Wykazano, że cymetydyna w dawce 600 mg podawana dwa razy na dobę zwiększa stężenie hydroksyzyny w surowicy o 36% oraz zmniejsza stężenie jej metabolitu, cetyryzyny, o 20%.

Hydroksyzyna jest inhibitorem CYP2D6 (Ki: 3,9  $\mu$ M; 1,7 mg/ml) i w dużych dawkach powoduje interakcje z substratami enzymu CYP2D6.

Hydroksyzyna w stężeniu 100  $\mu$ M nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy 1A1 i 1A6 UDP-glukuronylotransferazy, w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Hamuje ona izoenzymy 2C9, 2C19 i 3A4 cytochromu P450, w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne w osoczu (IC50:103 do 140  $\mu$ M; 46 do 52  $\mu$ g/ml). Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hydroksyzyna wpływała niekorzystnie na metabolizm leków, które są substratami tych enzymów.

Metabolit hydroksyzyny - cetyryzyna, w stężeniu 100  $\mu$ M nie wykazuje działania hamującego na cytochrom P450 (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 przeciwarytmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dizopiramid), klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (np. haloperydol), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. cytalopram, escitalopram), niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina), niektórymi antybiotykami (np. erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna), niektórymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. pentamidyna), niektórymi lekami stosowanymi w chorobach układu pokarmowego (np. prukalopryd), niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu raka (np. toremifen, wandetanib), metadonem, zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca. Z tego względu jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Połączenia wymagające zachowania ostrożności

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

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

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

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w celu zapobiegania ciąży w czasie leczenia hydroksyzyną.

#### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną.

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając wyższe stężenie w organizmie płodu niżu matki. Do chwili obecnej nie ma istotnych danych epidemiologicznych dotyczących stosowania hydroksyzyny podczas ciąży.

U noworodków, których matki otrzymywały Hydroxyzinum Zentiva w późnej ciąży i (lub) podczas porodu, odnotowano następujące zdarzenia bezpośrednio lub jedynie kilka godzin po urodzeniu: hipotonię, zaburzenia ruchowe, w tym zaburzenia pozapiramidowe, ruchy kloniczne, depresję ośrodkowego układu nerwowego (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 kobiecego, jednak obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące hydroksyzynę. Hydroksyzyna jest przeciwwskazana podczas laktacji. Karmienie piersią należy przerwać, jeżeli konieczne jest leczenie hydroksyzyną.

### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu hydroksyzyny chlorowodoru na płodność.

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

Hydroksyzinum Zentiva może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji.

Należy o tym poinformować pacjentów i przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów oraz obsługiwaniem maszyn. Należy unikać jednoczesnego stosowania leku Hydroksyzinum Zentiva z alkoholem lub innymi lekami uspokajającymi, gdyż nasila to ich działanie.

## **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane są związane przede wszystkim z depresyjnym lub paradoksalnym działaniem pobudzającym OUN, z działaniem przeciwocholinergicznym lub z reakcjami nadwrażliwości.

### Badania kliniczne

Działania niepożądane przedstawione w postaci tabelarycznej.

*Podanie doustne hydroksyzyny:*

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów, zgłoszone w badaniach klinicznych z hydroksyzyną kontrolowanych placebo. W badaniach uczestniczyło 735 pacjentów, którzy przyjmowali hydroksyzynę w dawkach do 50 mg na dobę oraz 630 pacjentów przyjmujących placebo.

Zdarzenie 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

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.

Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu:

Poniższa lista zawiera działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania.

Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości  
Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia psychiczne:  
Niezbyst często: pobudzenie, splątanie  
Rzadko: dezorientacja, omamy

Zaburzenia układu nerwowego:  
Często: sedacja  
Niezbyst często: zawroty głowy, bezsensowność, drżenie  
Rzadko: drgawki, dyskineza

Zaburzenia oka:  
Rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie

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

Zaburzenia naczyń:  
Bardzo rzadko: niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:  
Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit:  
Niezbyst 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: zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP)), obrzęk naczynioruchowy, utrwalona wysypka polekowa, wzmożona potliwość

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:  
Rzadko: zatrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:  
Niezbyst często: złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne:  
Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Objawy obserwowane po znacznym przedawkowaniu hydroksyzyny chlorowodoru były związane głównie z depresją lub paradoksalnym pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Objawy obejmują: nudności, wymioty, tachykardię, gorączkę, senność, zaburzenia odruchu żrenicznego, drżenie, splątanie lub omamy. Następnie może wystąpić obniżony poziom świadomości, depresja oddechowa, drgawki lub niedociśnienie tętnicze. Może wystąpić pogłębiająca się śpiączka i zapaść krążeniowo-oddechowa.

##### Postępowanie

W razie znacznego przedawkowania konieczne jest ściśle kontrolowanie drożności dróg oddechowych, oddychania i krążenia poprzez ciągły zapis EKG oraz zapewnienie odpowiedniej podaży tlenu. Monitorowanie akcji serca i ciśnienia tętniczego należy kontynuować przez 24 godziny, do ustąpienia objawów przedawkowania. U pacjentów z zaburzeniami świadomości należy ustalić, czy nie przyjmowali jednocześnie innych leków lub alkoholu oraz podać im tlen, nalokson, glukozę i tiaminę, jeśli zaistnieje taka konieczność.

Jeśli konieczne jest podanie środka obkurczającego naczynia, należy zastosować norepinefrynę lub metaraminol. Nie należy stosować epinefryny.

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

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

Nie istnieje swoista odtrutka.

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

Jeśli doszło do jednoczesnego spożycia trójpierscieniowych 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. Pochodne difenylometanu, kod ATC: N05BB01

Hydroksyzyna jest środkiem o działaniu psycholeptycznym i przeciwłękowym (ataraktycznym). Substancja czynna, hydroksyzyny chlorowodorek, jest pochodną difenylometanu, chemicznie związaną z fenotiazynami, rezerpiną, meprobamatem czy benzodiazepinami.

### Mechanizm działania

Hydroksyzyna nie hamuje czynności kory mózgu, ale jej działanie może polegać na hamowaniu aktywności niektórych głównych obszarów podkorowych ośrodkowego układu nerwowego.

### Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela zostało udowodnione doświadczalnie i potwierdzone klinicznie. Działanie przeciwwymiotne wykazano w próbie apomorfinowej i w próbie veriloidowej. Badania farmakologiczne i kliniczne wskazują, że hydroksyzyna w dawkach terapeutycznych nie zwiększa wydzielania kwasu solnego w żołądku ani kwaśności soku żołądkowego 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 zaburzeniach czynności wątroby, działanie przeciwhistaminowe po zastosowaniu pojedynczej dawki może ulec wydłużeniu do 96 godzin.

Zapisy EEG u zdrowych ochotników wykazują działanie anksjolityczno-sedacyjne. Działanie anksjolityczne zostało potwierdzone u pacjentów w różnych klasycznych testach psychometrycznych. Polisomnograficzny zapis snu u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i bezsennością wykazał wydłużenie całkowitego czasu snu, skrócenie całkowitego czasu przebudzenia 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 odstawienne.

### *Początek działania*

Działanie przeciwhistaminowe rozpoczyna się mniej więcej po 1 godzinie od podania produktu w postaci doustnej. Działanie sedacyjne rozpoczyna się po 5-10 minutach od doustnego podania postaci płynnej i po 30-45 minutach od podania tabletek.

Hydroksyzyna wykazuje również działanie spazmolityczne i sympatykolityczne. Hydroksyzyna ma słabe powinowactwo do receptorów muskarynowych. Hydroksyzyna wykazuje łagodne działanie przeciwbólowe.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Hydroksyzyna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągnięte w ciągu około dwóch godzin po podaniu doustnym. Po doustnym podaniu pojedynczych dawek 25 mg i 50 mg u dorosłych, stężenie maksymalne  $C_{max}$  wynosi zwykle odpowiednio 30 i 70 ng/ml. Po kolejnej dawce podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego wynosi około 80%. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 50 mg, stężenie maksymalne  $C_{max}$  wynosi zazwyczaj 65 ng/ml.

### Dystrybucja

Hydroksyzyna jest szeroko dystrybuowana w organizmie i na ogół osiąga większe stężenia w tkankach niż w osoczu. Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych wynosi od 7 do 16 l/kg mc. Hydroksyzyna przenika do skóry po podaniu doustnym. Stężenie hydroksyzyny w skórze jest większe niż w surowicy, zarówno po pojedynczym, jak i po wielokrotnym podaniu.

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

### Metabolizm

Hydroksyzyna jest w znacznym stopniu metabolizowana. W powstawaniu metabolitu cetyryzyny, będącej kwasem karboksylowym (około 45% dawki doustnej), bierze udział dehydrogenaza alkoholowa. Metabolit ten wywiera istotne działanie blokujące na obwodowe receptory  $H_1$ .



Zidentyfikowano kilka innych metabolitów, w tym N-dealkilowany metabolit oraz O-dealkilowany metabolit o 59-godzinym okresie półtrwania w osoczu. Ich metabolizm zachodzi głównie przy udziale CYP3A4/5.

### Eliminacja

Okres półtrwania hydroksyzyny u dorosłych wynosi około 14 godzin (zakres: 7-20 godzin). Całkowity klirens określony w badaniach po podaniu doustnym wynosi 13 ml/min/kg mc. Jedynie 0,8% dawki jest wydalane w postaci niezmięnionej z moczem po podaniu doustnym. Główny metabolit, cetyryzyna, jest wydalana z moczem (25% dawki doustnej hydroksyzyny).

### *Szczególne grupy pacjentów*

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z wtórną niewydolnością wątroby spowodowaną żółciową marskością wątroby pierwotną, całkowity klirens leku wynosił 66% klirensu osób zdrowych. Okres półtrwania był wydłużony do 37 godzin, a stężenie metabolitu cetyryzyny będącego kwasem karboksylowym, w surowicy było większe niż u młodych osób z prawidłową czynnością wątroby. Ponieważ eliminacja hydroksyzyny jest zaburzona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy zmniejszyć dawkę dobową lub częstość dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 8 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny:  $24 \pm 7$  ml/min). Zakres ekspozycji (AUC) na hydroksyzynę nie uległ istotnej zmianie, natomiast na metabolit cetyryzynę będącą kwasem karboksylowym, zwiększył się. Metabolit ten nie jest skutecznie usuwany za pomocą dializy. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się cetyryzyny po wielokrotnych dawkach hydroksyzyny, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U gryzoni, działanie teratogenne i embriotoksyczne wykazano przy podawaniu hydroksyzyny w dawkach 50 mg/kg/dobę lub większych.

Hydroksyzyna nie wykazywała działania genotoksycznego w licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone.

W badaniach *in vitro* wykazano działanie hydroksyzyny na prądy jonowe w sercu:

W zależności od stężenia hydroksyzyny, zaobserwowano wydłużenie lub skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego we włóknach Purkiniego wyizolowanych u psów i hamowanie przepływu prądu potasu (IKr) w kanałach hERG wyizolowanych z komórek ssaków. Działanie w hERG kanałach potasowych wystąpiło przy stężeniu 40-krotnie wyższym niż stężenia terapeutyczne dla dawki 50 mg. Nie stwierdzono wpływu na odstęp QT<sub>c</sub> w badaniach *in vivo* przeprowadzonych na psach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 6000

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać poniżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Hydroxyzynum Zentiva jest pakowany w pojemniki HDPE z wieczkiem z HDPE/LDPE oraz blistry z folii PVDC/PVC/Aluminium.

Hydroxyzynum Zentiva 10 mg, tabletki powlekane  
Blistry: 25, 30, 100 tabletek  
Pojemniki HDPE: 25, 100, 250 tabletek

Hydroxyzynum Zentiva 25 mg, tabletki powlekane  
Blistry: 10, 20, 25, 30, 60, 100 tabletek  
Pojemniki HDPE: 25, 100, 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130

Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Hydroxyzinum Zentiva 10 mg:  
Pozwolenie Nr 21120

Hydroxyzinum Zentiva 25 mg:  
Pozwolenie Nr 24121

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 luty 2020

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

04/2022