

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYDROXYZINUM ESPEFA, 10 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

5 ml syropu (łyżeczka) zawiera 10 mg *Hydroxyzini hydrochloridum* (chlorowodorku hydroksyzyny); 15 ml syropu (łyżka) zawiera 30 mg chlorowodorku hydroksyzyny.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- leczenie lęku
- objawowe leczenie świądu
- premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

W leczeniu lęku: 50 mg na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. W ciężkich przypadkach można stosować doustnie dawki do 300 mg na dobę.

W objawowym leczeniu świądu:

Leczenie rozpocząć od dawki 25 mg przed snem. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 25 mg, 3 do 4 razy na dobę.

W premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi: 50-100 mg jednorazowo.

Dzieci:

W objawowym leczeniu świądu:

od 3 do 6 lat: od 5 mg do 15 mg aż do 50 mg na dobę w dawkach podzielonych,
powyżej 6 lat: od 15 mg do 25 mg na dobę do 50-100 mg na dobę w dawkach podzielonych.

W premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi: 0,6 mg/kg masy ciała jednorazowo.

Maksymalna pojedyncza dawka u dorosłych nie powinna być większa niż 100 mg,
a maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 400 mg.

Dostosowanie dawkowania:

Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie, w zalecanym zakresie dawek,
w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Osoby w wieku podeszłym:

U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy dawki stosowanej
u dorosłych.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek:

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

U pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca się zmniejszenie dawki dobowej

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa

ul. Miodowa 15

Produkt stosuje się doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu, cetyryzynę, inne pochodne piperazyny, aminofilinę lub etylenodiaminę
- u pacjentów z porfirią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność przy podawaniu leku Hydroxyzinum Espefa pacjentom ze zwiększoną skłonnością do drgawek.

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

Ze względu na potencjalne działanie przeciwcholinergiczne, Hydroxyzinum Espefa należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą, u pacjentów z utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, nużliwością mięśni oraz otępieniem.

Dostosowanie dawkowania może być konieczne, jeśli Hydroxyzinum Espefa jest stosowany jednocześnie z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy lub z lekami o właściwościach przeciwcholinergicznych (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego picia alkoholu i stosowania produktu leczniczego Hydroxyzinum Espefa (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znanymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń rytmu serca lub jednocześnie leczonych preparatem mogącym wywołać zaburzenia rytmu serca.

W celu uniknięcia wpływu na wyniki testów alergicznych lub test prowokacji dooskrzelowej metacholiną, leczenie należy przerwać przynajmniej 5 dni przed ich wykonaniem.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W razie jednoczesnego stosowania produktu Hydroxyzinum Espefa z lekami działającymi depresyjnie na OUN lub z lekami o działaniu przeciwcholinergicznym należy rozważyć możliwość nasilenia działania, a dawkowanie dostosować indywidualnie.

Alkohol nasila działanie produktu Hydroxyzinum Espefa.

Produkt Hydroxyzinum Espefa działa antagonistycznie w stosunku do betahistyny oraz inhibitorów cholinoesterazy. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Hydroxyzinum Espefa z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Produkt Hydroxyzinum Espefa osłabia zwiększające ciśnienie krwi działanie adrenaliny.

U szczurów hydroksyzyna osłabiała działanie przeciwdrgawkowe fenytoiny.

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

Produkt Hydroxyzinum Espefa jest inhibitorem CYP2D6 i może w dużych dawkach powodować interakcje z substratami enzymu CYP2D6.

Produkt Hydroxyzinum Espefa nie wykazuje działania hamującego na izoenzymy UDP-glukuronylotransferazy, 1A1 i 1A6, w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Hamuje on izoenzymy cytochromu P450 2C9, 2C19 i 3A4 w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne w osoczu. Metabolit - cetyryzyna w stężeniu 100 µM nie wykazuje działania hamującego na cytochrom P 450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) oraz izoenzymy UDP – glukuroniltransferazy.

Ze względu na to, że hydroksyzyna jest metabolizowana przez dehydrogenazę alkoholową oraz CYP3A4/5, istnieje możliwość zwiększenia stężenia hydroksyzyny podczas jednoczesnego podawania z lekami znanymi jako potencjalne inhibitory tych enzymów. Jednak, kiedy tylko jeden ze szlaków metabolicznych jest hamowany, inny może częściowo go kompensować.

4.6 Cięża lub laktacja

Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając większe stężenie w organizmie płodu niż u matki.

Hydroksyzyny nie należy podawać w czasie ciąży.

Nie należy podawać hydroksyzyny w czasie porodu, gdyż może to spowodować hipotonię, zaburzenia ruchowe, w tym zaburzenia pozapiramidowe, ruchy kloniczne, depresję OUN, niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu. Ponieważ produkt prawdopodobnie przenika do mleka matki, karmienie piersią należy przerwać, jeżeli konieczne jest leczenie produktem Hydroxyzinum Espefa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Hydroxyzinum Espefa może zaburzać zdolność reakcji i koncentracji. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych oraz obsługiwaniem urządzeń mechanicznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania preparatu Hydroxyzinum Espefa z alkoholem lub innymi lekami uspokajającymi, gdyż lek nasila ich działanie.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Zaburzenia serca:

Rzadko: tachykardia

Zaburzenia oka:

Rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: suchość w jamie ustnej

Niezbyt często: nudności

Rzadko: zaparcia, wymioty

Zaburzenia ogólne:

Często: zmęczenie

Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Badania:

Rzadko: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: senność

Często: ból głowy, sedacja

Niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, drżenie

Rzadko: drgawki, dyskineza,

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: pobudzenie, splątanie

Rzadko: dezorientacja, omamy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: zatrzymanie moczu

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: świąd, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, pokrzywka, zapalenie skóry

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wzmożona potliwość, utrwalona wysypka polekowa

Zaburzenia naczyń:

Rzadko: niedociśnienie

4.9 Przedawkowanie

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, osłabiony odruch źreniczny, drżenie, splątanie lub omamy, a następnie może wystąpić obniżony poziom świadomości, depresja oddechowa, drgawki, niedociśnienie lub arytmia serca oraz pogłębiająca się śpiączka i zapaść sercowo-oddechowa.

Konieczne jest ściśle kontrolowanie drożności dróg oddechowych, oddychania i krążenia poprzez ciągłe badanie EKG oraz zapewnienie odpowiedniej ilości tlenu. Należy kontrolować czynność serca i ciśnienie krwi do momentu, gdy u pacjenta przez 24 godziny nie będą występowały objawy przedawkowania. W przypadku pacjentów z zaburzeniami świadomości należy sprawdzić, czy nie przyjmowali jednocześnie innych leków lub alkoholu oraz podać im tlen, nalokson, glukozę i tiaminę, jeśli uzna się to za konieczne.

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

Nie należy stosować preparatów wymiotnicy u pacjentów z objawami przedawkowania ani u tych, u których może szybko nastąpić utrata świadomości, śpiączka lub napady drgawek, ponieważ może to spowodować zachłystowe zapalenie płuc. Jeżeli nastąpiło klinicznie znaczące spożycie leku, to można wykonać płukanie żołądka z uprzednią intubacją dotchawiczą.

Istnieje niewiele danych potwierdzających działanie zastosowanego węgla aktywowanego.

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

Nie istnieje swoiste antidotum. Dane literaturowe wskazują, że w przypadku silnego, zagrażającego życiu, działania przeciwocholinergicznego opornego na leczenie innymi preparatami, skuteczne może być podanie fizostygminy w dawce terapeutycznej.

Jeśli jednocześnie zostały zażyte trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, stosowanie fizostygminy może wywołać drgawki i oporne na leczenie zatrzymanie akcji serca. Należy również unikać fizostygminy u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa sercowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, anksjolityki, pochodne difenylometanu, hydroksyzyna

Kod ATC: N 05 BB 01

Hydroksyzyna działa hamująco na czynność ośrodków ośrodkowego układu nerwowego, z czego wynika jej uspokajające działanie. Nie zaburza czynności kory mózgu. Jej działanie może polegać na hamowaniu aktywności niektórych głównych obszarów podkorowych OUN.

Wykazano doświadczalnie działanie przeciwhistaminowe, rozkurczające oskrzela i przeciwwymiotne. Hydroksyzyna w dawkach terapeutycznych nie zwiększa wydzielania kwasu solnego ani kwaśności treści żołądkowej. W większości przypadków wykazuje łagodne działanie przeciwwydzielnicze. Wykazano zmniejszenie odczynu białej krwi u zdrowych, dorosłych ochotników oraz u dzieci po śródskórnym podaniu

antygenów. Wykazano również skuteczność hydroksyzyny w zmniejszaniu świądu w różnych postaciach pokrzywki, wyprysku i zapalenia skóry.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym hydroksyzyna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego. Początek działania uspokajającego stwierdzono po 15 do 30 minut od momentu podania i utrzymuje się ono przez 4 do 6 godzin.

Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu około dwóch godzin po zażyciu doustnym. Po doustnym podaniu jednorazowo dawek 25 mg i 50 mg u dorosłych, stężenie maksymalne C_{max} wynosi zwykle odpowiednio 30 i 70 ng/ml. Szybkość i zakres ekspozycji na hydroksyzynę są bardzo podobne w przypadku podawaniu leku w postaci tabletek i syropu. Po kolejnej dawce podawanej raz na dobę stężenie wzrasta o 30%. Biodostępność hydroksyzyny po podaniu doustnym w stosunku do podania domięśniowego wynosi około 80%.

Hydroksyzyna jest w znacznym stopniu metabolizowana. Główny metabolit to cetyryzyna (45% dawki doustnej), a jej powstawanie katalizuje 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 godzinny okres półtrwania w osoczu. CYP3A4/5 bierze udział w we wspomnianych szlakach metabolicznych.

Okres półtrwania hydroksyzyny u dorosłych wynosi około 14 godzin (zakres: 7 - 20 godzin). Pozorny całkowity klirens określony w badaniach wynosi 13 ml/min na kg mc. Jedynie 0,8% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Główny metabolit, cetyryzyna, jest wydalana z moczem (25% dawki doustnej).

Populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 9 zdrowych osób w podeszłym wieku ($69,5 \pm 3,7$ lat) po doustnym podaniu jednorazowo 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

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

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność nerek

Farmakokinetykę hydroksyzyny badano u 8 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny: 24 ± 7 ml/min). Zakres ekspozycji (AUC) na hydroksyzynę nie uległ istotnej zmianie, natomiast na metabolit, cetyryzynę, zwiększył się. Metabolit ten nie

usuwany za pomocą hemodializy. Aby uniknąć znacznego gromadzenia się metabolitu po wielokrotnych dawkach hydroksyzyny, należy zmniejszyć dawkę dobową preparatu u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaleca się przerwanie podawania hydroksyzyny na 4 dni przed planowanym wykonaniem śródskórnych testów z podaniem alergenów lub histaminy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych preparatu Hydroxyzinum Espefa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, powidon, sodu benzoesan, glikol propylenowy, aromat pomarańczowy, mentol, woda oczyszczona.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania bezpośrednie: butelka ze szkła brązowego o pojemności 250 ml z zakrętką metalową, zawierająca 250 g syropu.

Opakowania zewnętrzne: pudełko tekturowe.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA, 30 – 133 Kraków, ul. J. Lea 208.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14680

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

05.06.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.06.2008r.