

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ATARAX

25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg hydroxyzínium-dichloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 54,80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Atarax je indikovaný na:

- symptomatickú liečbu anxiety u dospelých vo veku od 18 rokov;
- symptomatickú liečbu pruritu u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 6 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Atarax sa má užívať v najnižšej účinnej dávke a najkratšiu možnú dobu.

Dospelí pacienti

- Na symptomatickú liečbu anxiety u dospelých vo veku od 18 rokov:

50 mg/deň rozdelených do 3 samostatných podaní 12,5 mg - 12,5 mg - 25 mg. Či sa má väčšia dávka užiť večer je na zvážení predpisujúceho lekára. V závažnejších prípadoch možno použiť dávky do 100 mg/deň. Maximálna denná dávka je 100 mg za deň.

- Na symptomatickú liečbu pruritu u dospelých vo veku od 18 rokov:

Začiatková dávka 25 mg až do 1 hodiny pred spánkom, po ktorej môžu v prípade potreby nasledovať dávky do 25 mg 3 až 4-krát denne. U dospelých je maximálna denná dávka je 100 mg za deň.

Osobitné skupiny pacientov

Dávkovanie sa má upraviť v rozsahu odporúčaného dávkovania v závislosti od odpovede pacienta na liečbu.

Starší pacienti

Odporúča sa začať s polovičnou odporúčanou dávkou z dôvodu predĺženého pôsobenia. Pri liečbe starších pacientov sa má zvoliť najnižšia možná dávka. U starších pacientov je maximálna denná dávka 50 mg/deň (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s dysfunkciou pečene sa odporúča znížiť dennú dávku o 33 %.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa dávkovanie má znížiť z dôvodu zníženého vylučovania jeho metabolitu cetirizínu.

Použite nasledujúcu tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom.

Úprava dávkovania u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Skupina	GFR (ml/min)	Percento z odporúčanej dávky
Mierne znížená funkcia obličiek	60 – < 90	100%
Stredne znížená funkcia obličiek	30 – < 60	50%
Závažne znížená funkcia obličiek	< 30 nevyžadujúci dialýzu	25%
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD)	< 15 vyžadujúci dialyzačnú liečbu	25% 3-krát za týždeň

Pediatrická populácia

Filmom obalené tablety Atarax sa neodporúčajú u detí mladších ako 6 rokov, pretože nemusia byť schopné tablety prehltnúť.

- Na symptomatickú liečbu pruritu:

U dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a viac: 1 mg/kg/deň až 2 mg/kg/deň v rozdelených dávkach.

U detí s telesnou hmotnosťou do 40 kg je maximálna denná dávka 2 mg/kg/deň.

U detí s telesnou hmotnosťou nad 40 kg je maximálna denná dávka 100 mg/deň.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, na cetirizín alebo iné piperazínové deriváty, na aminofylín, na etyléndiamín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s porfýriou.
- Pacienti so známym získaným alebo vrozeným predĺžením QT intervalu.
- Pacienti so známym rizikovým faktorom predĺženia QT intervalu, vrátane známeho kardiovaskulárneho ochorenia, významnej poruchy rovnováhy elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia), s náhlou srdcovou smrťou v rodinnej anamnéze, významnou bradykardiou a pri súbežnom užívaní iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a/alebo vedú k indukcií *torsade de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hydroxyzín sa má podávať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným potenciálom pre záchvaty kŕčov.

Malé deti sú náchylnejšie na vznik nežiaducich udalostí súvisiacich s centrálnym nervovým systémom (pozri časť 4.8). U detí sa záchvaty kŕčov hlásili častejšie než u dospelých.

Vzhľadom na možné anticholinergné účinky sa má hydroxyzín používať s opatrnosťou u pacientov s glaukómom, obštrukciou odtoku z močového mechúra, zníženou motilitou žalúdka a čriev, myasténiou gravis alebo demenciou.

Úpravy dávkovania môžu byť potrebné, ak sa hydroxyzín používa súbežne s inými liečivami tlmiacimi centrálny nervový systém alebo s liečivami, ktoré majú anticholinergné vlastnosti (pozri časť 4.5).

Má sa vyhnúť súbežnému požívaniu alkoholu a hydroxyzínu (pozri časť 4.5).

Predĺženie QT intervalu

Hydroxyzín sa spájal s predĺžením QT intervalu na EKG. Počas postmarketingového sledovania sa u pacientov užívajúcich hydroxyzín zaznamenali prípady predĺženia QT intervalu a *torsade de pointes*.

U väčšiny týchto pacientov boli prítomné aj ďalšie rizikové faktory, ako sú abnormality elektrolytov a súbežné užívanie liekov, ktoré mohli k danému stavu prispieť (pozri časť 4.8).

Hydroxyzín sa má užívať v najnižšej účinnej dávke a najkratšiu možnú dobu.

Liečbu hydroxyzínom je potrebné ukončiť, pokiaľ sa objavia prejavy a príznaky, ktoré môžu súvisieť so srdcovou arytmiou a pacienti musia okamžite vyhľadať lekára.

Pacienti majú byť poučení o nutnosti bezodkladne hlásiť akékoľvek srdcové príznaky.

Starší pacienti

Podávanie hydroxyzínu starším pacientom sa neodporúča z dôvodu zníženej eliminácie hydroxyzínu v tejto populácii v porovnaní s dospelými pacientmi a zvýšeného rizika nežiaducich účinkov (napr. anticholinergných účinkov) (pozri časti 4.2 a 4.8).

U starších pacientov sa odporúča začať s polovičnou odporúčanou dávkou z dôvodu predĺženého pôsobenia (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Dávkovanie sa má znížiť u pacientov s poruchou funkcie pečene a u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek (pozri časť 6.1).

4.5 Liekové a iné interakcie

Musí sa zohľadniť zvýšenie účinku hydroxyzínu, ak sa liečivo používa spolu s inými liečivami, ktoré majú tlmivé vlastnosti na centrálny nervový systém alebo anticholinergné vlastnosti a dávku je potrebné upraviť na individuálnom základe. Alkohol tiež zosilňuje účinky hydroxyzínu.

Hydroxyzín pôsobí proti účinkom betahistínu a inhibítorov cholinesterázy. Liečba sa má ukončiť minimálne 5 dní pred alergologickými testami alebo stimuláciou dýchacích ciest metacholínom, aby sa vyhlavplyv na výsledky testov.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu hydroxyzínu s inhibítormi monoaminoxidázy.

Hydroxyzín znižuje účinok adrenalínu na tlak krvi.

U potkanov hydroxyzín pôsobil proti antikonvulzívnemu účinku fenytoínu.

Potvrdilo sa, že cimetidín v dávke 600 mg dvakrát denne zvyšuje sérové koncentrácie hydroxyzínu o 36 % a znižuje maximálne koncentrácie metabolitu cetirizínu o 20 %.

Hydroxyzín je inhibítorom CYP2D6 (K_i: 3,9 µM; 1,7 µg/ml) a pri vysokých dávkach môže vyvolať liekové interakcie so substrátmi CYP2D6.

Hydroxyzín nemá pri 100 µM inhibičný účinok na izoformy 1A1 a 1A6 UDP-glukuronyltransferázy ľudských pečenevých mikrozómov. Inhibuje izoformy cytochrómu P450 2C9, 2C19 a 3A4 pri koncentráciách (IC₅₀: 103 až 140 µM; 46 až 52 µg/ml) oveľa vyšších ako maximálne plazmatické koncentrácie. Je preto nepravdepodobné, že by hydroxyzín narušil metabolizmus liečiv, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov.

Metabolit cetirizín nemá pri 100 µM žiaden inhibičný účinok na ľudský pečenevý cytochróm P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) a izoformy UDP-glukuronyltransferázy.

Kontraindikované kombinácie

Riziko srdcových arytmií sa zvyšuje pri súbežnom podávaní hydroxyzínu s liekmi, o ktorých je známe, že vedú k predĺženiu QT intervalu a/alebo k indukcii arytmií typu *torsade de pointes*, čo sú napríklad antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, disopyramid) a antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol), niektoré antihistaminiká, niektoré antipsychotiká (napr. haloperidol), niektoré antidepresíva (napr. citalopram, escitalopram), niektoré antimalariká (napr. meflochin a hydroxychlorochin), niektoré antibiotiká (napr. erytromycín, levofloxacín, moxifloxacín), niektoré lieky proti plesniam (napr. pentamidín), niektoré lieky na gastrointestinálne ochorenia (napr. prukaloprid), niektoré lieky užívané pri zhubných nádoroch (napr. toremifén, vandetanib) a metadón. Preto sú tieto kombinácie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

Opatrnosť je potrebná pri liekoch, ktoré vyvolávajú bradykardiu a hypokaliémiu.

Hydroxyzín sa metabolizuje alkoholdehydrogenázou a CYP3A4/5 a zvýšené koncentrácie hydroxyzínu

v krvi sa môžu očakávať, keď sa hydroxyzín podáva súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že sú silnými inhibítormi týchto enzýmov. Ak je však inhibovaná iba jedna metabolická dráha, môže byť čiastočne kompenzovaná inou metabolickou dráhou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne škodlivé účinky hydroxyzínium-dichloridu na fertilitu.

Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodnú antikoncepciu na zabránenie tehotenstva počas liečby hydroxyzínom.

Gravidita

Štúdie na zvieratách potvrdili reprodukčnú toxicitu.

Hydroxyzín prechádza placentárnou bariérou, čo vedie k vyšším fetálnym ako maternálnym koncentráciám. Doteraz nie sú dostupné žiadne relevantné epidemiologické údaje súvisiace s expozíciou hydroxyzínu počas gravidity.

Hydroxyzín je kontraindikovaný počas gravidity.

Pôrod

U novorodencov, ktorých matky dostávali hydroxyzín počas neskorej gravidity a/alebo pôrodu, sa pozorovali nasledovné udalosti okamžite alebo iba niekoľko hodín po narodení: hypotónia, poruchy pohybu vrátane extrapyramídových porúch, trhavé pohyby, útlm CNS, novorodenecké hypoxické stavy alebo retencia moču.

Dojčenie

Cetirizín, hlavný metabolit hydroxyzínu, je vylučovaný do materského mlieka u ľudí.

Hoci sa neuskutočnili žiadne oficiálne štúdie o vylučovaní hydroxyzínu do materského mlieka u ľudí, u dojčených novorodencov/dojčiat matiek, ktoré boli liečené hydroxyzínom, sa preukázali závažné

nežiaduce účinky. Hydroxyzín je preto kontraindikovaný počas dojčenia. Ak je potrebná liečba hydroxyzínom, dojčenie sa má ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hydroxyzín môže spôsobiť únavu, závrat, sedáciu, poruchy videnia a preto môže mať mierny až veľký vplyv, predovšetkým pri vysokých dávkach a/alebo ak sa alkohol alebo sedatívne liečivá podávajú súbežne, na schopnosť reakcie a koncentrácie. Pacientov treba upozorniť na túto možnosť a informovať, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu hydroxyzínu s alkoholom alebo inými sedatívami, keďže to zhoršuje tieto účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky súvisia predovšetkým s tlmivým účinkom na CNS alebo paradoxnými účinkami stimulácie CNS, anticholinergnou aktivitou alebo reakciami precitlivenosti.

Klinické skúšania

Perorálne podávanie hydroxyzínu: V nasledovnej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s výskytom minimálne 1 % po hydroxyzíne a zahŕňali 735 jedincov, ktorí boli vystavení účinku hydroxyzínu 50 mg denne a 630 jedincov, ktorým bolo podávané placebo.

Nežiaduce účinky	% nežiaducich účinkov po hydroxyzíne	% nežiaducich účinkov po placebe
Somnolencia	13,74	2,70
Bolesť hlavy	1,63	1,90
Únava	1,36	0,63
Sucho v ústach	1,22	0,63

- *Popis vybraných nežiaducich účinkov*

Nasledujúce nežiaduce účinky sa pozorovali pri cetirizíne, hlavnom metabolite hydroxyzínu: trombocytopenia, agresivita, depresia, tik, dystónia, parestézia, okulogyrická kríza, hnačka, dyzúria, enuréza, asténia, edém, zvýšenie hmotnosti a môžu sa potenciálne vyskytovať aj pri hydroxyzíne.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

V nasledovnej časti sú uvedené nežiaduce účinky liečiva počas jeho používania v praxi podľa kategórií orgánových systémov a frekvencie. Frekvencia bola stanovená použitím nasledovných definícií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé: precitlivenosť

Veľmi zriedkavé: anafylaktický šok

Psychické poruchy:

Menej časté: agitácia, zmätenosť

Zriedkavé: dezorientácia, halucinácie

Poruchy nervového systému:

Časté: sedácia

Menej časté: závrat, insomnie, tras

Zriedkavé: záchvat kŕčov, dyskinéza

Neznáme: strata vedomia (synkopa)

Poruchy oka:

Zriedkavé: poruchy akomodácie, rozmazané videnie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Zriedkavé: tachykardia

Neznáme: komorové arytmie (napr. *torsade de pointes*), predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)

Poruchy ciev:

Zriedkavé: hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Veľmi zriedkavé: bronchospazmus

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Menej časté: nevoľnosť

Zriedkavé: zápcha, vracanie

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Zriedkavé: abnormálne funkčné pečeňové testy

Neznáme: hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Zriedkavé: svrbenie, erytematózna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, urtikária, dermatitída

Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, angioneurotický edém, fixný liekový exantém, zvýšené potenie

Neznáme: bulózne ochorenie (napr. toxická epidermálna nekrolýza, pemfigoid)

Poruchy obličiek a močových ciest:

Zriedkavé: retencia moču

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Menej časté: malátnosť, pyrexia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: nárast telesnej hmotnosti

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky pozorované po závažnom predávkovaní sa spájajú hlavne s nadmernou anticholinergnou záťažou, útlmom CNS alebo paradoxnou stimuláciou CNS. Zahŕňajú nevoľnosť, vracanie, tachykardiu, pyrexiu, somnolenciu, porušený pupilárny reflex, tras, zmätenosť alebo halucinácie. Po nich môže nasledovať znížená úroveň vedomia, útlm dýchania, záchvaty kŕčov, hypotenzia alebo srdcová arytmia, vrátane bradykardie. Možno očakávať prehĺbujúcu sa kómu a kardiorepiračný kolaps.

Dýchacie cesty, dýchanie a stav obehu sa musí starostlivo monitorovať súbežne so zaznamenávaním EKG a má byť k dispozícii dostatočný prísun kyslíka. Kontrola srdca a krvného tlaku sa má zachovať, až kým je pacient bez príznakov 24 hodín. Pacienti so zmeneným mentálnym stavom majú byť

kontrolovaní z dôvodu súbežného užívania iných liečiv alebo alkoholu a ak sa považuje za potrebné, má sa podať kyslík, naloxón, glukóza a tiamín.

Ak je potrebný vazopresor, má sa použiť noradrenalín alebo metaraminol. Adrenalín sa nemá použiť.

Ipekakuanový sirup sa nemá podať symptomatickým pacientom alebo tým, ktorí môžu rýchlo zoslabnúť, upadnúť do bezvedomia alebo majú záchvaty kŕčov, keďže to môže viesť k aspiračnej pneumónii. Výplach žalúdka so skoršou endotracheálnou intubáciou možno vykonať, ak sa zistí klinicky významný príjem. Aktívne uhlie možno ponechať v žalúdku, no existujú len nedostatočné údaje o podpore jeho účinnosti. Je nepravdepodobné, že hemodialýza alebo hemoperfúzia má akýkoľvek význam. Neexistuje žiadne špecifické antidotum.

Literárne údaje naznačujú, že ak sa vyskytnú závažné, život ohrozujúce nevládnuteľné anticholinergné účinky, ktoré nereagujú na iné lieky, môže byť prospešná terapeutická skúšobná dávka fyzostigmínu. Fyzostigmín sa nemá používať iba na udržanie vedomia pacienta. Ak sa súbežne užili cyklické antidepresíva, použitie fyzostigmínu môže vyvolať záchvaty kŕčov a nevládnuteľné zastavenie srdca. Použitiu fyzostigmínu sa treba vyhnúť tiež u pacientov s kardiálnymi poruchami vedenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, anxiolytiká.

ATC kód: N05BB01

Liečivo, hydroxyzínium-dichlorid, je difenylmetánový derivát, chemicky nepříbuzný s fenotiazínmi, rezerpínom, meprobamátom alebo benzodiazepínmi.

Mechanizmus účinku

Hydroxyzínium-dichlorid nemá tlmivý účinok na kôru, jeho účinok môže byť vyvolaný potlačením aktivity určitých kľúčových oblastí subkortikálnej časti centrálného nervového systému.

Farmakodynamické účinky

Antihistaminická a bronchodilatačná aktivita sa experimentálne dokázala a klinicky potvrdila. Antiemetický účinok sa dokázal prostredníctvom apomorfínového testu aj veriloidového testu. Farmakologické a klinické štúdie ukázali, že hydroxyzín nezvyšuje pri terapeutických dávkach žalúdočnú sekréciu ani aciditu a vo väčšine prípadov má miernu antisekrečnú aktivitu. U dospelých zdravých dobrovoľníkov a u detí sa po intradermálnej injekcii histamínu alebo antigénov dokázala redukcia lokálneho edému kože a sčervenenia. Hydroxyzín má tiež potvrdenú účinnosť pri zmierňovaní svrbenia pri rôznych formách žihľavky, ekzémov a dermatitíde.

Pri poruche funkcie pečene sa môže antihistaminový účinok jednej jednorazovej dávky predĺžiť až do 96 hodín po užití.

EEG záznamy u zdravých dobrovoľníkov ukázali anxiolyticko-sedatívny profil. Anxiolytický účinok sa potvrdil u pacientov po použití rôznych klasických psychometrických testov. Polysomnografické záznamy u pacientov s úzkosťou a nespavosťou ukázali zvýšenie celkového času spánku, zníženie celkového času nočných prebúdzaní a zníženie latencie spánku po jednorazovej aj po opakovaných denných dávkach 50 mg. Zníženie napätia svalov sa ukázalo u pacientov s úzkosťou pri dennej dávke 3-krát 50 mg. Nedostatočnosť pamäti sa nepozorovala. U pacientov s úzkosťou sa po 4-týždňoch liečby neobjavili žiadne znaky alebo príznaky z vysadenia liečby.

Nástup účinku

Antihistamínový účinok nastupuje približne po 1 hodine po perorálnych liekových formách. Sedatívny účinok začína po 30-45 minútach po užití tabliet.

Hydroxyzín má tiež spazmolytické a sympatolytické účinky. Má nízku afinitu k muskarínovým receptorom. Hydroxyzín vykazuje miernu analgetickú aktivitu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Hydroxyzín sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálna plazmatická hladina (C_{max}) sa dosiahne približne dve hodiny po perorálnom podaní. Po jednorazových perorálnych dávkach 25 mg a 50 mg sú zvyčajne u dospelých C_{max} koncentrácie 30, resp. 70 ng/ml. Stupeň a rozsah expozície hydroxyzínu je veľmi podobný, ak sa podáva vo forme tabliet alebo sirupu. Po opakovanom podávaní jedenkrát denne sa koncentrácie zvyšujú o 30 %. Perorálna biologická dostupnosť hydroxyzínu v porovnaní s intramuskulárnym podaním (i.m.) je približne 80 %. Po jednorazovej dávke 50 mg i.m. sú zvyčajne C_{max} koncentrácie 65 ng/ml.

Distribúcia

Hydroxyzín sa dobre distribuuje v organizme a zvyčajne sa viac koncentruje v tkanivách než v plazme. Zdanlivý distribučný objem je u dospelých 7 až 16 l/kg. Hydroxyzín prestupuje po perorálnom podaní do kože. Koncentrácie hydroxyzínu v koži sú vyššie ako koncentrácie v sére po jednorazovom aj po opakovanom podávaní. Hydroxyzín prechádza hemotoencefalickou a placentárnou bariérou s vyššou koncentráciou v plode ako u matky.

Biotransformácia

Hydroxyzín sa rozsiahle metabolizuje. Tvorba hlavného metabolitu cetirizínu, metabolitu kyseliny karboxylovej (približne 45 % perorálnej dávky), je sprostredkovaná alkoholdehydrogenázou. Tento metabolit má významné periférne H₁-antagonistické vlastnosti. Iné identifikované metabolity zahŕňajú N-dealkylovaný metabolit a O-dealkylovaný metabolit s plazmatickým polčasom 59 hodín. Tieto metabolické cesty sú sprostredkované najmä CYP3A4/5.

Eliminácia

Polčas hydroxyzínu je u dospelých približne 14 hodín (rozsah: 7 - 20 hod.). Zdanlivý celkový telový klírens vypočítaný zo štúdií je 13 ml/min/kg. Iba 0,8 % dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Hlavný metabolit cetirizín sa vylučuje najmä nezmenený močom (25 % a 16 % hydroxyzínu po perorálnej, resp. i.m. dávke).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetika hydroxyzínu sa skúmala u 9 zdravých starších jedincov ($69,5 \pm 3,7$ rokov) po jednorazovej perorálnej dávke 0,7 mg/kg. Polčas eliminácie hydroxyzínu bol predĺžený na 29 hodín a zdanlivý objem distribúcie bol zvýšený na 22,5 l/kg. U starších pacientov sa odporúča zníženie dennej dávky hydroxyzínu (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika hydroxyzínu sa hodnotila u 12 detských pacientov ($6,1 \pm 4,6$ rokov; $22,0 \pm 12,0$ kg) po jednorazovej perorálnej dávke 0,7 mg/kg. Zdanlivý plazmatický klírens bol približne 2,5-násobný v porovnaní s dospelými. V porovnaní s dospelými bol polčas skrátený. U 1-ročných pacientov bol približne 4 hodiny a u 14-ročných pacientov 11 hodín. U detí a dospievajúcich sa má dávkovanie upraviť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U jedincov s dysfunkciou pečene sekundárnou až primárnou biliárnou cirhózou bol celkový telový klírens približne 66 % v porovnaní so zdravými jedincami. Polčas bol zvýšený na 37 hodín a sérové koncentrácie karboxymetabolitu, cetirizínu, boli vyššie ako u mladých pacientov s normálnou

funkciou pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má znížiť denná dávka alebo frekvencia dávok (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika hydroxyzínu sa hodnotila u 8 pacientov so závažným poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 24 ± 7 ml/min). Rozsah expozície (AUC) hydroxyzínu sa v náležitom prípade nezmenil, zatiaľ čo sa zvýšil v prípade karboxymetabolitu cetirizínu. Tento metabolit nemožno účinne odstrániť hemodialýzou. S cieľom vyhnúť sa akejkoľvek významnej kumulácii metabolitu cetirizínu po opakovaných dávkach hydroxyzínu, denná dávka hydroxyzínu sa má znížiť u pacientov s poškodenou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie farmakologickej bezpečnosti, akútnej, subakútnej a chronickej toxicity neodhalili významné obavy o bezpečnosť z údajov u hlodavcov, psov a opíc. Letálne dávky 50 (LD_{50}) u potkanov a myší sú 690 prípadne 550 mg/kg po perorálnom podaní, kým po i.v. podaní sú 81 a 56 mg/kg.

Jednorazové perorálne dávky 80 mg/kg alebo vyššie vyvolali u psov znaky depresie, ataxie, kŕče a tras. U opíc sa pri perorálnych dávkach presahujúcich 50 mg/kg objavilo vracanie bez akýchkoľvek ďalších prejavov až do dávky 400 mg/kg, pričom i.v. dávky 15 mg/kg vyvolali prechodnú ataxiu a kŕče s úplným zotavením v priebehu 5 minút po podaní dávky. Intraarteriálne injekcie viedli u králikov k významným lokálnym tkanivovým léziám.

Na izolovaných psích Purkiňových vláknach hydroxyzín pri 3 μ M predlžoval trvanie akčného potenciálu, čo naznačovalo, že došlo k interakcii s draslíkovými kanálmi podieľajúcich sa na fáze repolarizácie. Pri vyšších koncentráciách, 30 μ M, došlo k významnému skráteniu trvania akčného potenciálu, čo naznačuje možnú interakciu s vápnikovými a/alebo sodíkovými prúdmi. Hydroxyzín spôsobuje inhibíciu draslíkového prúdu kanálov I_{Kr} kódovaných hERG (human- Ether-a-go-go) v cicavčích bunkách s IC_{50} 0,62 μ M, koncentrácii, ktorá 10 až 60-krát vyššia ako terapeutické koncentrácie. Navyše, koncentrácie hydroxyzínu, ktoré sú potrebné na tvorbu účinkov na elektrofyziológiu srdca, sú však 10 až 100-násobne vyššie než tie, ktoré sú potrebné na blokádu H_1 a 5-HT₂ receptorov. Na nefixovaných psoch pri vedomí sledovaných telemetricky, hydroxyzín a jeho enantioméry vyvolali podobné kardiovaskulárne profily, i keď malé rozdiely boli prítomné. V prvej štúdii s telemetriou u psov hydroxyzín (21 mg/kg p.o.) mierne zvýšil tepovú frekvenciu a skrátil PR a QT intervaly. Nebol pozorovaný žiadny účinok na QRS a QT_c interval, a preto sú pri normálnych terapeutických dávkach tieto mierne zmeny z klinického hľadiska nepravdepodobné. Podobné účinky na tepovú frekvenciu a PR interval sa pozorovali v druhej štúdii s telemetriou u psov, v ktorej sa potvrdila absencia účinkov hydroxyzínu na QT_c interval až do jednorazovej perorálnej dávky 36 mg/kg.

U potkanov bol hydroxyzín podávaný 30 dní dobre tolerovaný pri subkutánnej dávke 20 mg/kg/deň, pri perorálnej dávke 200 mg/kg/deň sa však zaznamenalo niekoľko mortalít.

Chronická toxicita sa hodnotila u potkanov pri perorálnych dávkach do 50 mg/deň v 100 g potravy po dobu

24 týždňov bez klinických prejavov alebo histopatologických anomálií. Dávky 10 mg/kg/deň po dobu 70 dní znižovali koncentráciu a životaschopnosť spermatocytov u samcov potkanov.

U psov sa perorálne dávky do 20 mg/kg/deň počas 6 mesiacov nespájali s akýmkoľvek histopatologickými zmenami.

Teratogenita sa hodnotila u gravidných hlodavcov: malformácie plodov a potraty plodov sa spájali s dávkami nad 50 mg/kg hydroxyzínu, čo je dôsledkom kumulácie metabolitu norchlorcyklizínu.

Teratogénne dávky sú oveľa vyššie ako dávky používané u ľudí na terapeutické účely. Amesov test neukázal žiadnu mutagénnu aktivitu. Štúdia s lymfómom u myší ukázala nevýznamné zvýšenie mutácií s nízkym stupňom prítomnosti S9 pri ≥ 15 μ g/ml. Toto sa uzavrelo ako maximálna hladina toxicity v tejto štúdii. Štúdie mikronukleového testu na potkanoch boli negatívne. Nakoľko sa

zaznamenali iba veľmi nevýznamné účinky v *in vitro* štúdií a *in vivo* štúdia bola negatívna, hydroxyzín sa považuje za nemutagénny.

Štúdie karcinogenity na zvieratách sa s hydroxyzínom nevykonali. Liečivo však nie je mutagénne a v priebehu niekoľkých dekád klinického používania sa nespájal so žiadnym zjavným zvýšením tumorogénneho rizika.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Biela obalovacia sústava Opadry Y-1-7000:

oxid titaničitý E 171
hydroxypropylmetylcelulóza 2910/5
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte vo vnútornom a vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister.

Veľkosť balenia: 25 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UCB s.r.o., Jankovcova 1518/2, 170 00 Praha 7, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

70/0891/92-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. novembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023