ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20030268
Разрешение № 36098 / 13-01-2017
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атаракс 25 mg филмирани таблетки
Atarax 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg хидроксизинов хидрохлорид (hydroxyzine hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки
Бели, продълговати, филмирани таблетки с делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Атаракс е показан за:
- Симптоматично лечение на тревожност при възрастни;
- Симптоматично лечение на пруритус;
- Премедикация в хирургията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Атаракс трябва да се използва с най-ниската ефективна доза и за възможно най-кратък период от време.
При възрастни и деца с тегло над 40 kg максималната дневна доза е 100 mg дневно.

- При симптоматично лечение на тревожност:
  50 mg дневно, разделени на три приема, съответно по 12,5 mg –12,5 mg –25 mg; при по-тежки случаи може да се приложат дози до 100 mg дневно.

- При симптоматично лечение на пруритус:
  Начална доза от 25 mg, преди сън, като при необходимост се продължава с дози до 25 mg, приети 3 до 4 пъти дневно.

- При премедикация преди хирургични интервенции:
  50 mg дневно в 2 приема или 100 mg в 1 прием. Общата доза за 24 часа не трябва да надхвърля 100 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Специални популации
Дозата трябва да бъде определена индивидуално в рамките на препоръчаната доза, в зависимост от отговора на пациента към лечението.

Старческа възраст
При пациенти в старческа възраст се препоръчва да се започне с половината от препоръчваната доза, поради удълженото действие.
При пациенти в старческа възраст максималната дневна доза е 50 mg дневно (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане
Дозата трябва да бъде намалена при пациенти с умерено да тежко увреждане на бъбречната функция, поради пониженото отделяне на метаболита цетиризин.

Чернодробно увреждане
При пациенти с нарушена чернодробна функция се препоръчва намаляване на дневната доза с 33%.

Педиатрична популация (деца над 12 месечна възраст)
При деца с тегло до 40 kg максималната дневна доза е 2 mg/kg/дневно.

- При симптоматично лечение на пруритус:
  1 mg/kg дневно до 2 mg/kg дневно, разделени на дози.
- При премедикация преди хирургични интервенции:
  Еднократно приложение на 1 mg/kg 1 час преди хирургичната интервенция, което може да се предхожда от 1 mg/kg вечерта, преди анестезията. Общата доза за 24 часа не трябва да надхвърля 2 mg/kg дневно.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, цетиризин, други пиперазинови производни, аминофилин или етилендиамин.
- Пациенти, страдащи от порфирия.
- *Пациенти с установен придобит или вроден удължен QT-интервал.*
- Пациенти с установен рисков фактор за удължаване на QT-интервала, включително с данни за сърдечно-съдово заболяване, значителен електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), фамилна анамнеза за внезапна сърдечна смърт, значима брадикардия, едновременна употреба на лекарства, които удължават QT-интервала и/или предизвикват torsade de pointes (вж. точка 4.4 и 4.5).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Атаракс трябва да се прилага с внимание при пациенти с повишен потенциален риск да получат конвулсии.

Педиатрична популация
Малките деца са по-склонни към поява на нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система (вж. точка 4.8). При деца конвулсии се наблюдават по-често в сравнение с възрастни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Поради потенциалния си антихолинергичен ефект, Атаракс трябва да се прилага внимателно при пациенти с глаукома, обструкция на оттичането на пикочния мехур, понижен стомашно-чревен мотилитет, миастения гравис или деменция.

Може да се наложи коригиране на дозата, в случай на едновременно приложение на Атаракс с други лекарства, подтискащи централната нервна система или лекарства, притежаващи антихолинергични свойства (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва едновременната употребата на алкохол и Атаракс (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане
Дозата трябва да бъде намалена при пациенти с нарушена чернодробна функция и при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Удължаване на QT-интервала Хидроксизин се свързва с удължаване на QT-интервала на електрокардиограмата. По време на постмаркетингово наблюдение са отчетени случаи на удължаване на QT-интервала и torsade de pointes при пациенти, приемащи хидроксизин. Повечето от тези пациенти са имали и други рискови фактори, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, които може да са допринесли за състоянието (вж. точка 4.8).
Хидроксизин трябва да се използва с най-ниската ефективна доза и за възможно най-кратък период от време.
Лечението с хидроксизин трябва да се прекрати, ако се появят признаци или симптоми, които могат да се свържат със сърдечна аритмия, и пациентите трябва незабавно да потърсят медицинска помощ.
Пациентите трябва да бъдат съветвани незабавно да съобщават за всички сърдечни симптоми.

Старческа възраст
Хидроксизин не се препоръчва при пациенти в старческа възраст, поради намаляване на елиминирането на хидроксизин в тази популация, в сравнение с възрастни пациенти, както и по-големия риск от нежелани лекарствени реакции (напр., антихолинергични ефекти) (вж. точка 4.2 и 4.8).

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство (вж. точка 6.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциращото действие на хидроксизин трябва да се има предвид при едновременното му приложение с лекарства, подтискащи ЦНС или с антихолинергични свойства, като дозата трябва да се определи индивидуално. Алкохолът също потенцира ефектите на хидроксизин.

Хидроксизин антагонизира действието на бетахистин и антихолинестеразните лекарства.
Лечението трябва да бъде прекъснато поне 5 дни преди тест за алергия или метахолинов бронхиален тест, за да се избегне повлияване върху резултатите от тестовете.

Трябва да се избягва и едновременното прилагане на хидроксизин с МАО инхибитори.

Хидроксизин противодейства на подтискащото действие на адреналина.

Хидроксизин антагонизира антиконвулсивното действие на фенитоин при пълхове.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Циметидин 600 mg, два пъти дневно намалява серумните концентрации на хидроксизин с 36% и намалява пиковите концентрации на метаболита цетиризин с 20%.

Хидроксизин е инхибитор на CYP2D6 (Ki: 3,9 μM; 1,7 μg/ml) и във високи дози може да доведе до лекарствени взаимодействия със субстратите на CYP2D6.

Хидроксизин няма инхибиращ ефект на 100 μM на изоформите 1A1 и 1A6 на UDP-глюкуронил трансфераза в чернодробните микрозоми на човека. Той инхибира цитохром P_{450} 2C9, 2C19 и 3A4 изоформите, при концентрации (IC_{50} : 103 до 140 μM; 46 до 52 μg/ml) значително над пиковите плазмени концентрации. Ето защо, хидроксизин е малко вероятно да наруши метаболизма на лекарствата, субстрати на тези ензими.

Метаболитът цетиризин няма инхибиращ ефект на 100 μM на човешкия чернодробен цитохром P_{450} (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и UDP-глюкуронил трансфераза изоформи.

Противопоказани взаимодействия
Едновременното приложение на хидроксизин с лекарства, които удължават QT-интервала и/или предизвикват torsade de pointes, например, антиаритмични средства клас IA (като хинидин, дизопирамид) и III (като амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои антипсихотици (напр., халоперидол), някои антидепресанти (напр., циталопрам, есциталопрам), някои антималарийни лекарства (напр., мефлохин и хидроксихлороквин), някои антибиотици (напр., еритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин), някои противогъбични средства (напр., пентамидин), някои стомашно-чревни лекарства (напр., прукалоприд), някои лекарства, използвани при ракови заболявания (напр., торемифен, вандетаниб), метадон, повишават риска от сърдечна аритмия. Следователно, комбинирането е противопоказно (вж. точка 4.3).

Взаимодействия, изискващи предпазни мерки при употреба
Необходимо е повишено внимание при лекарства, индуциращи брадикардия и хипокалиемия.

Хидроксизин се метаболизира чрез алкохолдехидрогеназа и CYP3A4/5, като може да се очаква повишаване на концентрациите на хидроксизин в кръвта, когато хидроксизин се прилага едновременно с лекарства, които са мощни инхибитори на тези ензими. Въпреки това, когато се инхибира само един път на метаболизиране, другия път може да го компенсира отчасти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предотвратяване на бременност по време на лечението с хидроксизин.

Бременност
Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност.

Хидроксизин преминава плацентарната бариера и води до по-високи концентрации в плода, от тези в майката. До момента няма релевантни епидемиологични данни за прилагането на хидроксизин по време на бременност.
Поради това, хидроксизин е противопоказан по време на бременност.

Раждане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При новородени, чиито майки са приемали хидроксизин през последните етапи на бременността и/или по време на раждането, са наблюдавани следните нежелани реакции веднага или само няколко часа след раждането: хипотония, двигателни нарушения, включително екстрапирамидни нарушения, клонични движения, подтискане на ЦНС, неонатални хипоксични състояния или задържане на урина.

Кърмене
Цетиризин - основният метаболит на хидроксизин се отделя в майчиното мляко.
Въпреки, че не са провеждани изрични проучвания за екскрецията на хидроксизин в майчиното мляко, тежки нежелани реакции са били установени при кърмените новородени/бебета на майки, лекувани с хидроксизин. Поради това, хидроксизин е противопоказан по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде спряно, ако е необходимо лечение с хидроксизин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Атаракс може да наруши способността за реакция и концентрация. Пациентите трябва да бъдат предупредени за тази възможност и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини.
Едновременната употреба на Атаракс и алкохол или други седативни лекарства, трябва да се избягва, тъй като той засилва на тези ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания

- Преглед
  Нежеланите лекарствени реакции са свързани основно с подтискане на ЦНС или парадоксално ЦНС стимулиране, с антихолинергична активност или с реакции на свръхчувствителност.

- Списък на нежеланите лекарствени реакции
  Хидроксизин при перорално приложение: Таблицата по-долу включва нежеланите лекарствени реакции докладвани в плацебо-контролирани клинични проучвания с честота поне 1% за хидроксизин и включва 735 пациента, приемащи хидроксизин до 50 mg дневно и 630 пациента, приемащи плацебо.

Нежелано събитие (НС)	% на НС хидроксизин	% на НС плацебо
Сънливост	13,74	2,70
Главоболие	1,63	1,90
Умора	1,36	0,63
Сухота в устата	1,22	0,63

- Описание на избрани нежелани реакции
  Следните нежелани реакции са били наблюдавани с цетиризин - основния метаболит на хидроксизин: тромбоцитопения, агресия, депресия, тик, дистония, парестезия, окулогирична криза, диария, дизурия, напикаване, астения, оток, увеличение на теглото, които потенциално могат да възникнат с хидроксизин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пост-маркетингов опит

Списъкът по-долу изброява по категории органни системи и честота на нежеланите лекарствени реакции при постмаркетинговия опит с лекарството.

Честотата е определена по следните определения: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (>1/1000 до <1/100); редки (≥1/10000, <1/1000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не могат да се определят от наличните данни).

- Нарушения на имунната система:

Редки: свръхчувствителност
Много редки: анафилактичен шок

- Психични нарушения:

Нечести: ажитираност, объркване
Редки: дезориентация, халюцинация

- *Нарушения на нервната система:*

Чести: седация
Нечести: замаяност, безсъние, тремор
Редки: конвулсия, дискинезия
С неизвестна честота: загуба на съзнание (синкоп)

- *Нарушения на очите:*

Редки: смущения в акомодацията, замъглено виждане

- Сърдечни нарушения:

Редки: тахикардия
С неизвестна честота: камерни аритмии (напр., torsade de pointes), удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.4).

- Съдови нарушения:

Редки: хипотония

- *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Много редки: бронхоспазъм

- Стомашно-чревни нарушения:

Нечести: гадене
Редки: констипация, повръщане

- Хепато-билиарни нарушения:

Редки: абнормни резултати при чернодробни функционални тестове
С неизвестна честота: хепатит

- Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: пруритус, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, уртикария, дерматит
Много редки: синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, ангионевротичен оток, фиксиран лекарствен обрив, повишено изпотяване
С неизвестна честота: булозни състояния (например токсична епидермална некролиза, пемфигоид)

- Нарушения бъбреците и пикочните пътища:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Редки: задържане на урина

- *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Нечести: неразположение, пирексия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани след значително предозиране са свързани главно с прекомерния антихолинергичен ефект, подтискане на ЦНС или парадоксално стимулиране на ЦНС. Те включват гадене, повръщане, тахикардия, пирексия, сънливост, нарушени рефлекси на зеницата, тремор, обърканост и халюцинация. Те могат да бъдат последвани от нарушения в съзнанието, подтискане на дишането, конвулсии, хипотония или сърдечна аритмия, включително брадикардия. Може да последва задълбочаване на кома и кардио-респираторен колапс.

Необходим е строг контрол върху дихателните пътища, дишането и циркулаторния статус посредством продължителен ЕКГ запис, както и осигуряване на достатъчно количество кислород. Необходимо е проследяване на сърдечната функция и кръвното налягане за период 24 часа след преминаване на симптомите. Пациентите с променено психично състояние трябва да бъдат изследвани за евентуално едновременна употреба на други лекарства или алкохол и при необходимост да получат кислород, налоксон, глюкоза и тиамин.

При необходимост от вазопресия се прилага норепинефрин или метараминол. Не трябва да се използва епинефрин.

Сироп от ипекакуана не трябва да се прилага при симптоматични пациенти или при такива, при които биха могли да настъпят бързо объркване, кома или конвулсии, поради възможност това да доведе до аспирационни пневмонити. При клинично значимо поглъщане се прави стомашна промивка с предшестваща ендотрахеална интубация. Може да се приложи активен въглен, но данните в подкрепа на неговата ефикасност са оскъдни. Поставя се под съмнение ползата от провеждането на хемодиализа или хемоперфузия. Няма специфичен антидот.

Литературните данни показват, че при наличие на тежки, живото-застрашаващи, трудно повлияващи се от други лекарства антихолинергични ефекти, прилагането на физиостигмин може да бъде от полза. Физиостигмин не трябва да се прилага само с цел поддържане на пациента буден. При едновременното приемане на циклични антидепресанти, използването на физостигмин може да ускори появата на гърчове и трудно за овладяване спиране на сърцето. Физостигмин трябва да се избягва и при пациенти с нарушена сърдечна проводимост.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група (АТС код: N05B B01)
Хидроксизин е психолептик с анксиолитично действие (атарактик).

Активното вещество хидроксизинов хидрохлорид е производно на дифенилметана и се различава в химично отношение от фенотиазините, резерпин, мепробамат или бензодиазепините.

Механизъм на действие
Хидроксизинов хидрохлорид не е кортикален депресант и действието му се проявява чрез подтискане активността в съответните основни субкортикални области на централната нервна система.

Фармакодинамични ефекти
Антихистаминовата и бронходилататорната активност са демонстрирани експериментално и са клинично потвърдени. Антиеметичният ефект е установен, както с апоморфиновия, така и с верилоидния тест. Фармакологичните и клиничните проучвания показват, че в терапевтични дози хидроксизин не повишава стомашната секреция или киселинност като в повечето случаи проявява слаба антисекреторна активност. При възрастни здрави доброволци и деца и наблюдавано намаляване на папулата и еритема след интрадермално инжектиране на хистамин или антигени. Хидроксизин е демонстрирал своята ефикасност и при облекчаване на пруритус при различни форми на уртикария, екзема и дерматити.

При нарушена чернодробна функция, антихистаминовия ефект може да бъде удължен до 96 часа след прилагане на единична доза.

ЕЕГ записите при здрави доброволци показват аксиолитично-седативен профил. Аксиолитичният ефект е бил потвърден при пациенти чрез прилагане на различни класически психометрични тестове. Полисомнографските записи при тревожни и страдащи от безсъние пациенти доказват увеличаване на общото време на съня, намаляване на общото време на нощната будност и намаляване на сънната латентност както след единични, така и след повтарящи се дневни дози от 50 mg. Намаляване на мускулното напрежение е наблюдавано при тревожни пациенти при дневна доза от 3 x 50 mg. Не е наблюдаван паметов дефицит. Не са наблюдавани и симптоми на привикване след 4-седмично лечение при тревожни пациенти.

Начало на действие
Антихистаминовия ефект настъпва приблизително 1 час след прилагане на пероралните форми. Седативният ефект на таблетките съответно 30-45 минути.

Хидроксизин има също спазмолитично и симпатолитично действие. Той притежава нисък афинитет към мускариновите рецептори. Хидроксизин проявява слабо аналгетично действие.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Хидроксизин се абсорбира бързо през стомашно-чревния тракт. Пиково плазмено ниво (C_{max}) се достига около 2 часа след перорално приложение. След единични перорални дози от 25 mg и 50 mg при възрастни, C_{max} концентрациите са съответно 30 ng/ml и 70 ng/ml. Скоростта и степента на експозицията към хидроксизин са много сходни при таблетките или сиропа. След многократно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

приложение, веднъж дневно, концентрациите му нарастват с 30%. Бионаличността на хидроксизин при перорално приложение е около 80% спрямо интрамускулното (*i.m.*) приложение. След прилагане на единична доза от 50 mg *i.m.*, C_{max} концентрациите са обикновено 65 ng/ml.

Разпределение

Хидроксизин се разпределя в целия организъм, но по-високи концентрации се наблюдават в тъканите, в сравнение с плазмата. Привидният обем на разпределение при възрастни е от 7 до 16 l/kg. След перорално приложение хидроксизин преминава в кожата, като концентрациите му там са по-високи от плазмените, както след еднократно, така и след многократно приложение. Хидроксизин преминава кръвно-мозъчната и плацентарна бариера, което води до по-високи концентрации у плода, в сравнение с тези при майката.

Биотрансформация

Хидроксизин се метаболизира екстензивно. Образуването на основния метаболит – цетиризин, карбоксилен метаболит (приблизително 45% от пероралната доза) се осъществява от алкохолдехидрогеназата. Този метаболит притежава значителни периферни H_1-антагонистични свойства. Други идентифицирани метаболити са N-деалкилиран метаболит и O-деалкилиран метаболит с плазмено време на полуживот 59 часа. Тези пътища се медиират основно чрез CYP3A4/5.

Елиминиране

Времето на полуживот на хидроксизин при възрастни е около 14 часа (от 7 до 20 часа). Привидният общ телесен клирънс, определен при проучванията е 13 ml/min/kg. Само 0,8% от приетата доза се отделя чрез урината в непроменен вид. Основният метаболит - цетиризин се отделя главно в непроменен вид с урината (25% и 16% съответно от пероралната и *i.m.* доза хидроксизин).

Специални популации

Старческа възраст

Изследвана е фармакокинетиката на хидроксизин при 9 здрави индивида в напреднала възраст (69,5 ± 3,7 години), след перорално прилагане на единична доза от 0,7 mg/kg. Времето на полуживот на хидроксизин е било удължено до 29 часа, а привидния обем на разпределение е нараснал до 22,5 l/kg. Препоръчва се намаляване на дневната доза на хидроксизин при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на хидроксизин е оценена при 12 деца (6,1 ± 4,6 години и 22,0 ± 12,0 kg), след перорално прилагане на единична доза от 0,7 mg/kg. Привидният плазмен клирънс е приблизително 2,5 пъти от този на възрастните. Времето на полуживот е по-кратко от това при възрастните. То е около 4 часа при пациентите на една година и 11 часа при пациентите на 14-годишна възраст. Необходимо е адаптиране на дозата при деца (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При индивиди с нарушена чернодробна функция в резултат на първична билиарна цироза, общия телесен клирънс е приблизително 66% от този на нормалните индивиди. Времето на полуживот е увеличено до 37 часа, а серумните концентрации на карбоксилния метаболит, цетиризин са по-високи от тези при млади пациенти с нормална чернодробна функция. Дневната доза или честотата на прилагане трябва да бъдат намалени при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.2).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Бъбречно увреждане
Фармакокинетиката на хидроксизин е изследвана при 8 пациента с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс: 24 ± 7 ml/min). Степента на експозиция (AUC) на хидроксизин не се променя по съответния начин, докато тази към карбоксилния метаболит, цетиризин е увеличена. Този метаболит не се отделя ефективно чрез хемодиализа. С оглед избягване на значително кумулиране на метаболита цетиризин, след многократно прилагане на хидроксизин, дневната доза на хидроксизин при индивиди с нарушена бъбречна функция, трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните данни за безопасност, проучванията върху острата, подостра и хронична токсичност не показват обезпокоителни въпроси за безопасността при гризачи, кучета и маймуни. Леталната доза 50 (LD50) при плъхове и мишки е съответно 690 и 550 mg/kg при перорално приложение и 81 и 56 mg/kg *i.v.*

Единични перорални дози от 100 mg/kg водят до признаци на депресия, атаксия, конвулсии и тремор при кучета. При маймуни, при перорални дози над 50 mg/kg е наблюдавано повръщане, докато интравенозни дози от 15 mg/kg предизвикват конвулсии. Интраартериалните инжекции водят до значими лезии на тъканите при зайци.

В изолирани влакна на Пуркиние от кучета, хидроксизин при 3μM повишава продължителността на акционния потенциал, което предполага взаимодействие с калиевите канали, участващи във фазата на реполяризация. При по-високи концентрации, 30μM се наблюдава значително намаляване на продължителността на акционния потенциал, което предполага възможно взаимодействие с калциевия и/или натриевия поток. Хидроксизин води до инхибиране на калиевия (I_{Kr}) поток при човешки, свързани с гена ether–a-go-go (hERG) канали, експресирани в клетки на бозайници, с IC50 на 0,62μM, концентрация, която е между 10 и 60 пъти по-висока от терапевтичните концентрации. Дори концентрацията на хидроксизин необходима да предизвика ефект върху сърдечната електрофизиология са от 10 до 100 пъти по-високи от тези необходими за да блокират H_1 и 5-HT2 рецепторите. При кучета в пълно съзнание, изследвани чрез телеметрия, хидроксизин и неговите енантиомери дават подобни сърдечно-съдови профили, въпреки някои минимални различия. В първо проучване при кучета с телеметрия, хидроксизин (21 mg/kg p.o.) леко увеличава сърдечната честота и намалява PR и QT интервали. Нямало е влияние върху QRS и QTc интервали и по този начин при обичайни терапевтични дози, тези малки промени не се очаква да са с клинично значение. Подобни ефекти върху сърдечната честота и PR интервал са наблюдавани във второ проучване при кучета с телеметрия, където е потвърдена липсата на ефекти на хидроксизин върху QTc интервала до единична перорална доза от 36 mg/kg.

При плъхове подкожно приложение на хидроксизин на 20 mg/kg дневно за 30 дни се приема добре, но е настъпила смъртност при перорално приложение на 200 mg/kg дневно.

Хроничната токсичност е била проучена при плъхове, при перорални дози до 50 mg/kg без клинични симптоми на хистопатологични аномалии. Дози от 10 mg/kg за 70 дни са намалили концентрацията и жизнеспособността на сперматоцитите при мъжки плъхове.
При кучета, перорални дози до 20 mg/kg дневно в продължение на 6 месеца не са били свързани с някакви хистопатологични промени.

Тератогенността е била оценена при бременни гризачи: малформации на плода и аборт са свързани с дози над 50 mg/kg хидроксизин, поради акумулиране на метаболита норхлорциклизин. Тератогенните дози са значително по-високи от тези, използвани при хората с терапевтична цел.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Не е наблюдавана мутагенна активност при теста на Амес. Проучване при мишки с лимфома показва малки повишения в мутациите с ниска величина при наличие на S9 при ≥ 15 µm/ml. Това е около максималното ниво на токсичност при това проучване. Проучване за микроядрено индуциране при гризачи е било отрицателно. Тъй като са отбелязани само пренебрежими ефекти в *in vitro* проучването а *in vivo* проучването е отрицателно, приема се, че хидроксизин не е мутаген.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с хидроксизин при животни. Лекарството няма мутагенен ефект и не се свързва с пряко повишение на туморгенния риск по време на няколко десетилетия клинична употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:
Титанов диоксид (E171)
Хидроксипропилметилцелулоза 2910 5cP
Полиетиленгликол 400

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява във външната картонена опаковка, за да се пази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки се опаковат в термоформовани PVC/алуминиеви блистери. Всяка картонена опаковка съдържа 25 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030268

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 01 Януари 1995
Дата на последно подновяване: 05 Август 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2016

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *