

## SOUHRN ÚDAJU O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atarax 25mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje hydroxyzini dihydrochloridum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 54,8 mg v 1 potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá, podlouhlá, potahovaná tableta s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Atarax je indikován k:

- symptomatické léčbě anxiety u dospělých
- symptomatické léčbě pruritu
- premedikaci před chirurgickým výkonem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí pacienti*

Atarax je třeba užívat v nejnižší účinné dávce a po co nejkratší dobu.

Symptomatická léčba anxiety: 50 mg/den ve 3 dílčích dávkách 12,5–12,5–25 mg; u závažných případů může být dávka zvýšena až do 100 mg/den.

Symptomatická léčba pruritu: počáteční dávka 25 mg na noc, dále dle potřeby až do dávky 25 mg 3–4x denně.

Premedikace před chirurgickým výkonem: 50 mg ve 2 dávkách nebo 100 mg v 1 dávce, buď jednorázová dávka 100 mg 1 hodinu před operací nebo podání 1 dávky 50 mg večer a druhé dávky 50 mg 1 hod před anestezí. Celková dávka během 24 hodin by neměla překročit 100 mg.

U dospělých je maximální denní dávka 100 mg.

##### Zvláštní populace

Přesné dávkování v rámci doporučeného dávkovacího rozpětí určí lékař podle reakce pacienta na léčbu.

##### *Starší pacienti*

Podávání hydroxyzinu u starších pacientů se nedoporučuje, avšak pokud je nezbytné, je vhodné u starších pacientů vzhledem k prodlouženému účinku začít s polovinou obvyklé dávky.

U starších pacientů je maximální denní dávka 50 mg (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou renálních funkcí (středně závažnou nebo závažnou) se obvyklá denní dávka snižuje vzhledem ke sníženému vylučování metabolitu cetirizinu.

Podle následující tabulky nastavte dávkování dle uvedených informací.

Úprava dávkování pro dospělé pacienty s poruchou funkce ledvin		
Skupina	GFR (ml/min)	Procento doporučené dávky
Lehká porucha funkce ledvin	60 - < 90	100 %
Středně těžká porucha funkce ledvin	30 - < 60	50 %
Těžká porucha funkce ledvin	< 30 nevyžadující dialýzu	25 %
Terminální stadium onemocnění ledvin	< 15 vyžadující dialýzu	25 % 3x týdně

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou jaterních funkcí se obvyklá denní dávka snižuje o 33 %.

#### *Pediatrická populace (děti od 6 let věku)*

Symptomatická léčba pruritu: 1 mg/kg/den až 2 mg/kg/den v dílčích dávkách.

Premedikace před chirurgickým výkonem: jednorázová dávka 1 mg/kg 1 hodinu před operací, které může předcházet stejná dávka večer před anestezií.

Maximální denní dávka u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg je 2 mg/kg. U dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg je maximální denní dávka 100 mg.

Lékovou formou tablety 25 mg není možné upravit vhodnou dávkou pro děti mladší než 6 let.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na cetirizin, jiné deriváty piperazinu, aminofylin nebo etylendiamin
- porfyrie
- pacienti se známým získaným nebo vrozeným prodloužením QT intervalu
- pacienti se známým rizikovým faktorem prodloužení QT intervalu, včetně známého kardiovaskulárního onemocnění, významné poruchy rovnováhy elektrolytů (hypokalemie, hypomagnezemie), s rodinnou anamnézou náhlé srdeční smrti, významnou bradykardií a při současném užívání jiných léků, o kterých je známo, že prodlužují interval QT a/nebo vedou k indukci *torsade de pointes* (viz body 4.4 a 4.5)
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Hydroxyzin se musí používat opatrně u pacientů se zvýšeným rizikem konvulzí.

U malých dětí snáze dochází k rozvoji nežádoucích účinků přípravku na centrální nervový systém (viz bod 4.8). U dětí je také častěji než u dospělých popisován výskyt konvulzí.

Hydroxyzin má anticholinergní účinek. Proto je třeba opatrnosti při jeho podávání pacientům s glaukomem, obstrukcí močových cest, sníženou gastrointestinální motilitou, myastenii gravis nebo demencí.

Pokud je hydroxyzin podáván současně s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém nebo s léky, které mají anticholinergní vlastnosti, je třeba upravit dávkování (viz bod 4.5).

Během léčby hydroxyzinem se nemá požívat alkohol (viz bod 4.5).

#### Prodloužení QT intervalu

Hydroxyzin je spojován s prodloužením QT intervalu na EKG. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících hydroxyzin objevily případy prodloužení QT intervalu a *torsade de pointes*. U většiny těchto pacientů byly přítomny další rizikové faktory, abnormality elektrolytů a současně podávané léky, které k tomu mohly přispět (viz bod 4.8). Hydroxyzin by měl být užíván v nejnižší účinné dávce a po co nejkratší dobu.

Léčbu hydroxyzinem je nutno ukončit, pokud se objeví známky a příznaky, které mohou souviset se srdeční arytmií, a pacienti musí ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Pacienti musí být poučeni o nutnosti ihned hlásit jakékoli srdeční příznaky.

#### Starší pacienti

Podávání hydroxyzinu u starších pacientů se nedoporučuje z důvodu snížené eliminace hydroxyzinu v této populaci v porovnání s dospělými pacienty a zvýšeného rizika nežádoucích účinků (např. anticholinergních účinků) (viz body 4.2 a 4.8).

#### Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou jaterních funkcí nebo se středně těžkou nebo těžkou poruchou renálních funkcí se obvyklá denní dávka přípravku snižuje (viz bod 4.2).

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy a intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Je třeba zvážit zvýšený účinek hydroxyzinu, pokud je lék užíván současně s látkami tlumícími centrální nervový systém a látkami s anticholinergními vlastnostmi. V takovém případě je nutná individuální úprava dávkování. Alkohol také zesiluje účinky hydroxyzinu.

Hydroxyzin antagonizuje účinky betahistinu a inhibitorů cholinesterázy. Léčbu přípravkem je třeba přerušit alespoň 5 dnů před alergologickým testováním nebo před metacholinovým bronchiálním provokačním testem, aby nebyly ovlivněny výsledky testů.

Hydroxyzin se nemá užívat současně s inhibitory monoaminoxidázy. Hydroxyzin působí proti vazopresorickému účinku adrenalinu.

Hydroxyzin antagonizoval antikonvulzivní působení fenytoinu u potkanů.

Bylo prokázáno, že cimetidin 600 mg 2x denně zvyšuje sérovou koncentraci hydroxyzinu o 36% a snižuje maximální koncentraci jeho metabolitu cetirizinu o 20 %.

V pokusech *in vitro* je hydroxyzin inhibitorem CYP2D6 (K<sub>i</sub>: 3.9 μM; 1,7 μg/ml) a při vysokých dávkách může dojít k lékovým interakcím se substráty CYP2D6 .

Maximální plazmatická koncentrace je po podání 50 mg hydroxyzinu u člověka asi 70 ng/ml, viz 24x méně než K<sub>i</sub>. Avšak ve studiích tkáňové distribuce potkanů byl pro hydroxyzin nalezen poměr jaterní tkáň/krev asi 10. Tudíž potenciální interakce se substráty CYP2D6 se může vyskytnout v malých násobcích doporučené terapeutické dávky, např. v případě předávkování.

Významná skupina substrátů CYP2D6 zahrnuje tricyklická antidepresiva (např. imipramin), antipsychotika (haloperidol, risperidon) a celkové analgetikum tramadol.

Hydroxyzin nemá v dávce 100 µM inhibiční účinek na izoformy UDP-glukuronyl transferázy 1A1 a 1A6 v mikrozomech lidských jater. Inhibuje izoformy cytochromu P450 2C9, 2C19 a 3A4 v koncentracích (IC50: 103–140 µM; 46–52 µg/ml), které jsou významně vyšší než maximální plazmatické hladiny. Proto je nepravděpodobné, že by přípravek nepříznivě ovlivňoval metabolismus léčiv, které jsou substráty těchto enzymů.

Metabolit cetirizin nemá v dávce 100 µM inhibiční účinek na cytochrom lidských jater P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) a izoformy UDP-glukuronyl transferázy.

#### Kontraindikované kombinace

Riziko srdečních arytmií se zvyšuje při současném podávání hydroxyzinu s léky, u nichž je známo, že vedou k prodloužení QT intervalu a/nebo k indukci *torsade de pointes*, což jsou například antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol), některá antihistaminika, některá antipsychotika (např. haloperidol), některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram), některá antimalarika (např. meflochin a hydroxychlorochin), některá antibiotika (např. erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin), některé antifungální látky (např. pentamidin), některé gastrointestinální léky (např. prukaloprid), některé léky užívané u zhoubných nádorů (např. toremifen, vandetanib), a methadon. Proto jsou tyto kombinace kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### Kombinace vyžadující opatrnost

Hydroxyzin je metabolizován alkohol-dehydrogenázou a CYP3A4/5 a zvýšené koncentrace hydroxyzinu v krvi jsou očekávány, pokud je hydroxyzin podáván současně s léky, o kterých je známo, že jsou silnými inhibitory těchto enzymů. Skupina silných inhibitorů CYP3A4/5 obsahuje: indinavir, nelfinavir, ritonavir, klarithromycin, itraconazol, ketokonazol a nefazodon.

Opatrnosti je třeba u přípravků, které vyvolávají bradykardii a hypokalemii.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádná relevantní klinická data o vlivu hydroxyzinu na fertilitu u člověka. Ženy ve fertilním věku by měly během léčby hydroxyzinem používat účinnou antikoncepci.

### Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu.

Hydroxyzin prochází placentární bariérou, jeho koncentrace v plodu jsou vyšší než u matky.

V současné době nejsou k dispozici relevantní epidemiologické údaje týkající se užívání hydroxyzinu v průběhu těhotenství.

Hydroxyzin je tudíž v těhotenství kontraindikován.

### Porod

U novorozenců, jejichž matkám byl v pozdních stádiích těhotenství a/nebo při porodu podáván hydroxyzin, byly bezprostředně po narození nebo v následujících několika hodinách pozorovány tyto účinky: hypotonie, poruchy pohybu včetně extrapyramidových poruch, klonické pohyby, deprese CNS, hypoxické stavy novorozenců nebo retence moči.

### Kojení

Cetirizin, hlavní metabolit hydroxyzinu, je vylučován do mateřského mléka.

I když nebyly prováděny žádné oficiální studie s vylučováním hydroxyzinu do mateřského mléka, u novorozenců kojených matkami léčenými hydroxyzinem byly pozorovány závažné nežádoucí účinky. Podávání hydroxyzinu je proto během kojení kontraindikováno. Je-li léčba přípravkem nezbytná, musí být kojení přerušeno.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Hydroxyzin může způsobit únavu, závratě, sedaci, poruchy vidění, čímž může dojít k mírnému nebo vážnějšímu ovlivnění. Zvláště při užívání vyšších dávek nebo při současném požívání alkoholu nebo sedativ může dojít ke zhoršení schopnosti reakce a soustředění. Pacienty je třeba na tuto možnost upozornit a varovat je před řízením auta nebo obsluhou strojů.

Nemělo by dojít k součnému užívání hydroxyzinu s alkoholem a jinými sedativními látkami kvůli zhoršování těchto účinků.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Klinické studie

- *Přehled*

Nežádoucí účinky jsou spojeny zejména s účinky tlumícími CNS nebo paradoxní stimulací CNS, anticholinergním působením nebo reakcemi hypersenzitivity.

- *Nežádoucí účinky*

Perorální podání hydroxyzinu: Níže jsou v tabulce uvedeny nežádoucí účinky hlášené v placebem kontrolovaných klinických studiích, jejichž četnost byla nejméně 1% po podání hydroxyzinu. Jednalo se o 735 subjektů, kterým byl podáván hydroxyzin až do dávky 50 mg denně, a 630 subjektů, kterým bylo podáváno placebo.

Nežádoucí účinky (NÚ)	% NÚ po hydroxyzinu	% NÚ po placebu
Somnolence	13,74 %	2,70 %
Bolest hlavy	1,63 %	1,90 %
Únava	1,36 %	0,63 %
Sucho v ústech	1,22 %	0,63 %

- *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány po cetirizinu, hlavním metabolitu hydroxyzinu, a mohou potenciálně vyskytnout po hydroxyzinu: trombocytopenie, agresivita, deprese, tiky, dystonie, parestezie, okulogyrická krize, průjem, dysurie, enuréza, astenie, otok, zvýšená tělesná hmotnost.

##### *Zkušenosti po uvedení přípravku na trh*

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky podle systémového působení a jejich četnosti na základě zkušeností s přípravkem po uvedení na trh.

Vyjadřování frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

- Poruchy imunitního systému

vzácné: hypersenzitivita

velmi vzácné: anafylaktický šok.

- Psychiatrické poruchy méně časté: agitovanost, zmatenost  
vzácné: dezorientace, halucinace.
- Poruchy nervového systému  
časté: sedace  
méně časté: závratě, nespavost, třes  
vzácné: konvulze, dyskineze  
není známo: synkopa.
- Poruchy oka  
vzácné: poruchy akomodace, rozmazané vidění.
- Srdeční poruchy  
vzácné: tachykardie  
není známo: komorové arytmie (např. *torsade de pointes*), prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4)
- Cévní poruchy  
vzácné: hypotenze.
- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy  
velmi vzácné: bronchospasmus.
- Gastrointestinální poruchy  
méně časté: nauzea  
vzácné: zácpa, zvracení.
- Poruchy jater a žlučových cest  
vzácné: abnormální výsledky jaterních testů  
není známo: hepatitida.
- Poruchy kůže a podkožní tkáň  
vzácné: pruritus, erytematózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, kopřivka, dermatitida  
velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom, multifonní erytém, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, angioedém, fixní lékový exantém, zvýšené pocení  
není známo: jiné bulózní stavy (např. toxická epidermální nekrolýza, pemfigoid).
- Poruchy ledvin a močových cest  
vzácné: retence moči.
- Celkové poruchy a reakce v místě aplikace  
méně časté: malátnost, pyrexie.
- Vyšetření  
není známo: zvýšení tělesné hmotnosti

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické

pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

#### **4.9 Předávkování**

Příznaky zjištěné po značném předávkování jsou spojeny zejména s nadměrným anticholinergním účinkem, útlumem nebo paradoxní stimulací CNS. Patří mezi ně nauzea, zvracení, tachykardie, pyrexie, ospalost, narušený reflex zornic, třes, zmatenost a halucinace. Může následovat porucha vědomí, respirační deprese, křeče, hypotenze nebo srdeční arytmie, včetně bradykardie. Mohou vést až k prohlubujícímu se kómatu a kardiopulmonálnímu kolapsu.

Je třeba soustavně sledovat základní životní funkce, monitorovat EKG a zajistit dostatečný přívod kyslíku. Ve sledování srdeční činnosti a krevního tlaku je třeba pokračovat tak dlouho, dokud není pacient po dobu 24 hodin bez příznaků. U pacientů se změnami mentálního stavu je třeba kontrolovat, zda nedošlo k současnému požití jiných léků nebo alkoholu, a v případě potřeby jim podat kyslík, naloxon, glukózu a thiamin.

Je-li třeba podat látku s vazopresorickým působením, podejte norepinefrin (noradrenalin) nebo metaraminol. Epinefrin (adrenalin) nesmí být podáván.

Emetika nemají být podána u pacientů s obluzeným vědomím nebo křečemi kvůli riziku aspirace. Může být proveden výplach žaludku po předchozí endotracheální intubaci. Po výplachu může být v žaludku ponecháno aktivní uhlí, avšak nejsou dostatečná data podporující účinnost tohoto opatření.

Hemodialýza a hemoperfuze má diskutabilní účinek. Specifické antidotum není k dispozici.

Údaje z literatury uvádějí, že v případě závažných, život ohrožujících anticholinergních účinků, které na jinou léčbu nereagují, může být užitečná terapeutická dávka fysostigminu. Fysostigmin ale nepoužívejte k pouhému udržení pacienta při vědomí. Při současném požití cyklických antidepresiv může použití fysostigminu vyvolat záchvaty a neodvratnou zástavu srdce. Fysostigmin rovněž nepodávejte pacientům s poruchami srdeční vodivosti.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: anxiolytika, deriváty difenylmethanu

ATC kód: NO5BBO1

Léčivá látka hydroxyzin-dihydrochlorid je derivátem difenylmethanu bez chemické příbuznosti s fenothiaziny, reserpinem, meprobramatem nebo benzodiazepiny.

#### Mechanismus účinku

Hydroxyzin-dihydrochlorid netlumí činnost mozkové kůry, ale jeho účinek je způsoben potlačením aktivity určitých klíčových oblastí subkortikální části centrálního nervového systému.

#### Farmakodynamické účinky

Antihistaminové a bronchodilatační účinky byly prokázány experimentálně i potvrzeny klinicky. Antiemetický účinek byl potvrzen apomorfinovým i veriloidovým testem. Z farmakologických a klinických studií vyplývá, že hydroxyzin v terapeutických dávkách nezvyšuje žaludeční sekreci

ani aciditu a ve většině případů má mírné antisekretorické působení. Po intradermálním podání histaminu nebo antigenů se prokázalo zmenšení otoku a zarudnutí u zdravých dospělých dobrovolníků a u dětí. Hydroxyzin také účinně tlumí pruritus u různých forem kopřivky, ekzému a dermatitidy.

Při poruše jaterních funkcí může antihistaminové působení jedné dávky přetrvávat až 96 hodin po podání.

EEG záznamy ukazují u zdravých dobrovolníků anxiolytické a sedativní působení. Anxiolytický účinek byl potvrzen pomocí různých standardních psychometrických testů. Polysomnografické záznamy pacientů trpících úzkostí a nespavostí prokázaly nárůst celkové doby spánku, snížení celkového trvání noční bdělosti a zkrácení latence usnutí buď po jedné dávce nebo po opakovaných denních dávkách 50 mg. U úzkostných pacientů docházelo při dávce 3x50 mg denně ke snížení svalového napětí. Nebyly pozorovány žádné poruchy paměti. Po skončení 4týdenní léčby anxiózních pacientů se neobjevily žádné abstinенční příznaky.

**Nástup účinku**

Antihistaminový účinek nastupuje po perorálním podání přibližně za 1 hodinu. Sedativní účinky se projevují po 30–45 minutách po podání tablet.

Hydroxyzin má také spasmolytické a sympatolytické účinky. Má slabou afinitu k muskarinovým receptorům. Hydroxyzin vykazuje také mírné analgetické působení.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Hydroxyzin se z gastrointestinálního traktu rychle vstřebává. Maximální plazmatické hladiny ( $C_{max}$ ) je po perorálním podání dosaženo přibližně za dvě hodiny. U dospělých je po podání jedné perorální dávky 25 mg  $C_{max}$  koncentrace obvykle 30 ng/ml a při podání dávky 50 mg je  $C_{max}$  70 ng/ml. Při opakovaném podávání jednou denně se koncentrace zvyšuje o 30 %.

Biologická dostupnost hydroxyzinu po perorálním podání je asi 80 %.

### Distribuce

Hydroxyzin se v organismu dobře distribuuje a obvykle dosahuje vyšší koncentrace ve tkáních než v plazmě. Zdánlivý distribuční objem je u dospělých 7 až 16 l/kg. Hydroxyzin proniká po perorálním podání do kůže. Koncentrace hydroxyzinu v kůži je vyšší než v séru jak po jednorázovém, tak i po opakovaném podání. Hydroxyzin přestupuje přes hematoencefalickou a placentární bariéru, jeho koncentrace v plodu je vyšší než v těle matky.

### Biotransformace

Hydroxyzin je intenzivně metabolizován. Tvorba hlavního metabolitu cetirizinu - derivátu karboxylové kyseliny (asi 45% po perorální dávce), je zprostředkována alkohol-dehydrogenázou. Tento metabolit je silným periferním antagonistou  $H_1$  receptorů. Bylo nalezeno i několik dalších metabolitů včetně N-dealkylovaného metabolitu a O-dealkylovaného metabolitu s plazmatickým poločasem 59 hodin. Hlavním enzymem této metabolické cesty je CYP3A4/5.

### Eliminace

Eliminační poločas hydroxyzinu u dospělých je přibližně 14 hodin (rozmezí 7-20 hodin). Celková clearance vypočtená z výsledků studií je 13 ml/min/kg. Pouze 0,8 % dávky se vylučuje nezměněno močí. Hlavní metabolit cetirizin je vylučován převážně nezměněn močí (25 % z perorální dávky hydroxyzinu).

### Zvláštní populace

*Starší pacienti*



Farmakokinetické vlastnosti hydroxyzinu byly zjišťovány ve skupině 9 zdravých starších subjektů (69,5±3,7 roku) po podání jedné perorální dávky 0,7 mg/kg. Poločas eliminace hydroxyzinu se prodloužil na 29 hodin a distribuční objem se zvýšil na 22,5 l/kg. U starších pacientů se proto doporučuje snížit denní dávku (viz bod 4.2).

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika hydroxyzinu se hodnotila ve skupině 12 pediatrických pacientů (6,1±4,6 roku, 22,0±12,0 kg) po podání jedné perorální dávky 0,7 mg/kg. Plazmatická clearance dosahovala přibližně 2,5násobku v porovnání s dospělými. Eliminační poločas byl kratší než u dospělých – přibližně 4 hodiny u 1ročního pacienta a 11 hodin u 14letého pacienta. V dětském věku je tedy nutná úprava dávkování (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s jaterní dysfunkcí způsobenou primární biliární cirhózou byla celková clearance přibližně 66% ve srovnání se zdravými jedinci. Eliminační poločas se zvýšil na 37 hodin a sérová koncentrace karboxylového metabolitu cetirizinu byla vyšší než u mladých pacientů s normální funkcí jater.

U pacientů s poruchou funkce jater je nutno snížit dávku nebo počet denních dávek (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika hydroxyzinu byla sledována u 8 pacientů se závažnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 24±7 ml/min). Plocha pod křivkou (AUC) se nezměnila výrazným způsobem u hydroxyzinu, ale zvětšila se pro karboxylový metabolit cetirizin, který se z organismu hemodialýzou dostatečně neodstraňuje. Aby se zabránilo výraznější kumulaci cetirizinu po opakovaném podání hydroxyzinu, je nutno u pacientů s poruchou renálních funkcí denní dávkování hydroxyzinu snížit (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Farmakologické studie akutní, subakutní a chronické toxicity u hlodavců, psů a opic neposkytly žádné závažné signály. Letální dávka 50 (LD<sub>50</sub>) byla u potkanů po perorálním podání 690 mg/kg, u myši 550 mg/kg, po intravenózním podání u potkanů 81 mg/kg a u myši 56 mg/kg.

Jednorázové perorální podání dávky 80 mg/kg a výše vyvolávalo u psů příznaky deprese, ataxie, křečí a třesu. U opic se po podání perorálních dávek přesahujících 50 mg/kg objevovalo zvracení bez jiných dalších příznaků až do dávky 400 mg/kg a intravenózní dávky 15 mg/kg vyvolávaly přechodnou ataxii a křeče s úplným uzdravením během 5 minut po dávce. Intraarteriální injekce vedla u králíků k závažnému lokálnímu tkáňovému poškození.

V izolovaných Purkyňových vláknech psů hydroxyzin v dávce 3 μM zvýšil potenciální dobu účinku s náznaky možné interakce s draslíkovými kanály podílejícími se na repolarizační fázi. Ve vyšší koncentraci 30 μM docházelo k výraznému poklesu potenciální doby účinnosti, což může svědčit o možné interakci s vápníkovými a/nebo sodíkovými kanály. Hydroxyzin způsobil inhibici draslíkových proudů kanálů I<sub>Kr</sub> kódovaných hERG (human- Ether-a-go-go) v savčích buňkách s IC<sub>50</sub> 0,62 μM, což je koncentrace 10–60x vyšší než terapeutické koncentrace. Koncentrace hydroxyzinu potřebné k vyvolání účinků na srdeční elektrofiziologii jsou kromě toho 10x až 100x vyšší než koncentrace potřebné k blokování receptorů H<sub>1</sub> a 5-HT<sub>2</sub>. U psů, kteří byli při vědomí, jejichž pohyb nebyl omezen a byli sledováni telemetrií, vyvolal hydroxyzin a jeho enantiomery obdobné kardiovaskulární profily, i když existovaly některé drobné rozdíly. V rámci první studie s použitím telemetrie u psů hydroxyzin (21 mg/kg p.o.)

mírně zvýšil srdeční frekvenci a zkrátil intervaly PR a QT. Podobné účinky na srdeční frekvenci interval PR byly pozorovány v druhé studii s použitím telemetrie u psů, kdy byla absence účinku na QTC interval potvrzena až do jednotlivé perorální dávky 36 mg/kg.

Hydroxyzin podávaný potkanům po dobu 30 dnů byl velmi dobře tolerován při dávkách 20 mg/kg/den s.c., při dávkách 200 mg/kg/den per os se objevila nějaká mortalita.

Chronická toxicita se testovala u potkanů v perorálních dávkách do 50 mg/den ve 100 g potravy po dobu 24 týdnů, aniž by se objevily nějaké příznaky nebo histopatologické odchylky. Dávky 10 mg/kg/den po dobu 70 dní snižovaly koncentraci a životnost spermií u samců potkanů. Perorální dávky do 20 mg/kg/den po dobu 6 měsíců nebyly u psů spojeny s žádnými histopatologickými změnami.

Teratogenita se posuzovala u březích hlodavců. K výskytu fetálních malformací a potratů docházelo při dávkách nad 50 mg/kg hydroxyzinu vlivem kumulace metabolitu norchlorcyklizinu. Teratogenní dávky jsou mnohem vyšší než terapeuticky užívané dávkování u člověka. Amesovým testem nebyla prokázána žádná mutagenní aktivita. Výzkum na myším lymfomu prokázal v přítomnosti S9 a při koncentraci  $\geq 15$   $\mu\text{g/ml}$  malé zvýšení mutací nízkého rozsahu. Tato dávka byla blízká maximální úrovni toxicity v dané studii. Studie mikronukleové indukce u potkanů vyzněla negativně. Vzhledem k tomu, že při výzkumu *in vitro* byly zjištěny jen nepatrné účinky a výzkum *in vivo* byl negativní, nepovažuje se hydroxyzin za mutagen.

Výzkumy kancerogenního účinku nebyly s hydroxyzinem na zvířatech provedeny. Přípravek však není mutagenní a během několika desetiletí klinického používání s ním nebylo spojeno žádné zřejmé riziko vzniku nádorů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

monohydrát laktosy,

mikrokrytalická

celulosa magnesium-

stearát

koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Potahová vrstva:

potahová soustava Opadry Y-1-7000 bílá (hypromelosa 2910/5, oxid titaničitý (E 171), makrogol 400)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 25 potahovaných tablet.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brusel, Belgie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

70/891/92-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 1. 2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 1. 2022