

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГІДРОКСИЗИН-ЗН
(HYDROXYZINE-ZN)

Склад:

діюча речовина: hydroxyzine;

1 таблетка містить гідроксизину гідрохлориду 25 мг;

допоміжні речовини: целектоза 80 [суміш лактози моногідрату та целюлози порошкоподібної (75 : 25)], кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, поліетиленгліколь 400, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, майже білого кольору, круглої циліндричної форми з двома опуклими поверхнями та дільницею рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Анксіолітики. Похідні дифенілметану.
Код ATХ N05B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гідроксизину гідрохлорид є похідною речовиною дифенілметану, хімічно не пов'язаною з фенотіазинами, резерпіном, мепробаматом або бензодіазепінами.

Гідроксизину гідрохлорид не є депресантом кори головного мозку, але його дія може бути пов'язана з пригніченням активності в деяких ключових зонах субкортикалної ділянки центральної нервової системи.

Антигістамінна та бронходилатаційна дії були продемонстровані експериментально і підтвердженні клінічно. Фармакологічні і клінічні дослідження свідчать про те, що гідроксизин у терапевтичних дозах не підвищує секрецію шлунка або кислотність, і в більшості випадків має м'яку антисекреторну активність. Зменшення пухирців і почевоніння було продемонстровано у здорових дорослих добровольців і у дітей після внутрішньошкірних ін'єкцій гістаміну або антигенів. Гідроксизин також проявив свою ефективність у полегшенні свербежу при різних формах крапив'янки, екземи і дерматиту. При порушеннях функції печінки антигістамінний ефект одноразової дози може бути подовжений до 96 годин після прийому.

Дані електроенцефалографії у здорових добровольців демонструють анксіолітично-седативний профіль препарату. Анксіолітичний ефект був підтверджений у хворих при використанні різноманітних класичних психометрических тестів. Дані полісомнографії у пацієнтів у стані тривоги і пацієнтів, які страждають безсонням, свідчать про збільшення загального часу сну, скорочення загального часу нічних пробуджень і скорочення латентності сну після застосування одноразової або багаторазових щоденних доз по 50 мг. Зменшення тонусу м'язів було продемонстровано у пацієнтів у стані тривоги при застосуванні щоденної дози 3 × 50 мг.

Не спостерігалося порушення пам'яті. Не було симптомів відміни після 4 тижнів лікування у пацієнтів у стані тривоги.

У разі застосування пероральних фармацевтичних форм антигістамінний ефект починається приблизно через 1 годину. Седативний ефект для пероральних рідких форм починається через 5—10 хвилин і через 30—45 хвилин — для таблеток.

Гідроксизин має також спазмолітичний і симпатолітичний ефекти. Він має слабкий афінітет до мускаринових рецепторів. Гідроксизин демонструє м'яку аналгетичну дію.

Фармакокінетика

Гідроксизин швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) досягається приблизно через дві години після перорального прийому. Після застосування одноразових пероральних доз 25 мг і 50 мг у дорослих концентрації C_{max} , як правило, становить 30 і 70 нг/мл відповідно. Після повторного введення один раз на день максимальні концентрації збільшуються на 30 %. Біодоступність гідроксизину при пероральному застосуванні порівняно із внутрішньом'язовим становить близько 80 %.

Розподіл

Гідроксизин широко розподіляється в організмі і зазвичай більше концентрується у тканинах, ніж у плазмі. У дорослих видимий об'єм розподілу становить від 7 до 16 л/кг. Гідроксизин проникає у шкіру після перорального прийому. Як після одноразового, так і після багаторазового прийому концентрації гідроксизину у шкірі вищі за концентрації у сироватці крові. Гідроксизин проходить через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, що спричиняє більші концентрації у плода, ніж у матері.

Біотрансформація

Гідроксизин значною мірою метаболізується. Утворення головного метаболіту цетиризину, метаболіту карбонової кислоти (приблизно 45 % пероральної дози) стимулюється алкогольдегідрогеназою. Цей метаболіт має властивості периферичного H1-антагоніста. Інші ідентифіковані метаболіти включають N-деалкілований метаболіт і О-деалкілований метаболіт з періодом напіввиведення 59 годин. Ці шляхи метаболізму опосередковані головним чином CYP3A4/5.

Елімінація

Період напіввиведення гідроксизину у дорослих становить приблизно 14 годин (діапазон —7-20 годин). Видимий загальний кліренс організму, розрахований у ході досліджень, становить 13 мл/хв/кг. Тільки 0,8 % дози виводиться у незміненому вигляді з сечею. Головний метаболіт, цетиризин, виводиться головним чином у незміненому вигляді з сечею (25 % гідроксизину, застосованого перорально).

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика гідроксизину досліджувалась у 9 здорових досліджуваних літнього віку ($69,5 \pm 3,7$ року) після одного прийому 0,7 мг/кг перорально. Період напіввиведення гідроксизину подовжився до 29 годин, і видимий об'єм розподілу збільшився до 22,5 л/кг. Рекомендується зменшити щоденну дозу гідроксизину для літніх пацієнтів.

Діти

Фармакокінетика гідроксизину оцінювалась у 12 дітей ($6,1 \pm 4,6$ року: 22 ± 12 кг) після одного прийому 0,7 мг/кг перорально. Видимий кліренс плазми був приблизно у 2,5 раза вище кліренсу дорослих. Період напіввиведення був коротший, ніж у дорослих. Він становив близько 4 годин у 1-річних пацієнтів і 11 годин — у 14-річних пацієнтів.

Печінкова недостатність

У досліджуваних із вторинною печінковою дисфункцією внаслідок первинного біліарного цирозу загальний кліренс становив приблизно 66 % від показника у здорових досліджуваних. Період напіввиведення збільшився до 37 годин, а концентрації карбоксильних метаболітів цетиризину у сироватці крові виявились вищими, ніж у

молодих пацієнтів з нормальню функцією печінки. Слід зменшити щоденну дозу або частоту прийому хворим із порушеннями функції печінки.

Ниркова недостатність

Фармакокінетика гідроксизину досліджувалась у 8 хворих із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 24 ± 7 мл/хв). AUC (площа під фармакокінетичною кривою) гідроксизину не змінювалася релевантно, у той час як AUC карбоксильного метаболіту, цетиризину, була підвищеною. Цей метаболіт не видається ефективно за допомогою гемодіалізу.

Щоб уникнути значного накопичення метаболіту цетиризину після застосування багаторазових доз гідроксизину, щоденну дозу гідроксизину слід скоротити для пацієнтів із порушенням функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Симптоматичне лікування тривожних станів у дорослих;
- як седативний засіб у період премедикації;
- симптоматична терапія свербежу.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, цетиризину, інших похідних піперазину, амінофіліну або етилендіаміну
- Порфірія.
- Подовження інтервалу QT.
- Період вагітності або годування груддю.
- Спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід враховувати посилення дії Гідроксизину-ЗН при застосуванні одночасно з лікарськими препаратами, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС) або мають антихолінергічні властивості. У цьому випадку їх дозування підбирають індивідуально. Алкоголь також потенціює ефекти Гідроксизину-ЗН.

Слід уникати одночасного призначення з інгібіторами моноамінооксидази (МАО) і холінблокаторами. Препарат перешкоджає пресорній дії адреналіну і протисудомній активності фенітоїну, а також перешкоджає дії бетагістину і препаратів-блокаторів холінестерази.

Циметидин 600 мг двічі на добу підвищував концентрації гідроксизину у сироватці крові на 36 % і знижував пікові концентрації метаболіту цетиризину на 20 %.

Гідроксизин-ЗН є інгібітором CYP2D6 і у високих дозах може спричинити медикаментозну взаємодію з субстратами CYP2D6.

Гідроксизин-ЗН не має інгібуючого впливу в концентрації 100 мкмоль на ізоформи УДФ-глюкуронілтрансферази в мікросомах печінки людини. Він інгібує ізоформи цитохрому P450 2C 9, 2C19 та 3A 4 при концентраціях вище пікових концентрацій у плазмі. Тому маловірно, що Гідроксизин-ЗН може порушити метаболізм лікарських препаратів, що є субстратами для цих ензимів.

Метаболіт цетиризин при концентрації 100 мкмоль не має інгібуючого ефекту на цитохром печінки людини P450 та ізоформи УДФ-глюкуронілтрансферази.

Гідроксизин метаболізується алкогольдегідрогеназою і CYP3A4/5, підвищення концентрації гідроксизину у крові можна очікувати, коли гідроксизин застосовується разом з препаратами – потужними інгібіторами цих ензимів. Проте, коли інгібується тільки один шлях метаболізму, інші шляхи можуть частково компенсувати це.

Одночасне застосування гідроксизину з потенційно аритмогенними препаратами підвищує ризик подовження інтервалу QT та поліморфної шлуночкової тахікардії типу «піруєт».

Особливості застосування.

Гідроксизин призначати з обережністю хворим, схильним до судомних реакцій.

Діти раннього віку є більш схильними до розвитку побічних явищ з боку центральної нервової системи. У дітей розвиток судом спостерігався частіше, ніж у дорослих.

Через антихолінергічний ефект препарат слід призначати з обережністю хворим на глаукому, пацієнтам з утрудненим сечовиділенням, запором, міастенією гравіс, деменцією.

Для хворих, які одночасно отримують лікування іншими засобами, що пригнічують ЦНС, або холіноблокаторами дозу потрібно коригувати.

Слід уникати прийому алкоголю або інших седативних препаратів у період лікування Гідроксизином-ЗН.

Слід дотримуватись обережності, призначаючи препарат особам, схильним до серцевої аритмії, у тому числі з дисбалансом електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія), з хворобами серця або хворим, які отримують протиаритмічні препарати. Для таких пацієнтів слід розглянути застосування альтернативної терапії.

Для хворих із подовженням інтервалу QT слід розглянути застосування альтернативної терапії.

Хворим літнього віку лікування слід розпочинати з половини терапевтичної дози.

Для хворих із порушенням функції печінки або з помірно вираженою чи тяжкою формою ниркової недостатності дозу слід зменшити.

Лікування препаратом необхідно припинити не менше як за 5 діб до проведення алергічного тесту або провокаційної проби з метахоліном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Було продемонстровано репродуктивну токсичність препарату на тваринах. Гідроксизин проходить через плацентарний бар'єр, що спричиняє вищі концентрації у плода порівняно з материнським організмом. На сьогодні немає релевантних епідеміологічних даних щодо впливу Гідроксизину-ЗН у період вагітності, тому Гідроксизин-ЗН протипоказаний у період вагітності.

У новонароджених, матері яких отримували Гідроксизин-ЗН у період вагітності та/або пологів, відразу через кілька годин після народження спостерігались такі явища: гіпотонія, розлади рухів, у тому числі екстрапірамідні розлади, клонічні рухи, пригнічення центральної нервової системи, неонатальні гіпоксичні стани або затримка сечі. Тому Гідроксизин-ЗН протипоказаний у період вагітності.

Цетиризин, основний метаболіт гідроксизину, проникає у грудне молоко.

Дослідження щодо екскреції гідроксизину у грудне молоко не проводилося, але побічні ефекти тяжкого ступеня були виявлені у новонароджених/немовлят, матері яких отримували лікування гідроксизином.

Гідроксизин-ЗН протипоказаний у період годування груддю. Якщо необхідне лікування Гідроксизином-ЗН, годування слід припинити.

Немає відповідних даних щодо впливу на фертильність у людей.

Жінкам репродуктивного віку необхідно рекомендувати застосовувати адекватні контрацептивні засоби для запобігання вагітності під час лікування гідроксизином.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки гідроксизин може впливати на увагу і швидкість психомоторних реакцій, пацієнтам слід уникати керування автомобілем або роботи з точними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують перорально.

Дорослі.

Для симптоматичного лікування тривожних станів: 50 мг на добу за 3 прийоми (12,5 мг вранці, 12,5 мг вдень, 25 мг на ніч). У тяжких випадках дозу можна збільшити до 300 мг на добу.

Для премедикації у хірургічній практиці: 50—200 мг за один або два прийоми за 1 годину до операції, а додатково може передувати застосування один раз на ніч перед анестезією. Для симптоматичного лікування свербежу: початкова доза 25 мг, у разі необхідності дозу можна збільшити (по 25 мг 3—4 рази на день).

Разова максимальна доза не має перевищувати 200 мг, максимальна добова доза становить 300 мг.

Діти

Для симптоматичного лікування свербежу:

Діти віком від 3 до 6 років (з масою тіла понад 15 кг): від 1 мг/кг до 2,5 мг/кг на день у кілька прийомів.

Діти віком від 6 років: 1 мг/кг до 2 мг/кг на день у кілька прийомів.

Для премедикації—1 мг/кг за 1 годину до операції, а також додатково 1 мг/кг на ніч перед анестезією.

Корекція дози

Дозування підбирали індивідуально залежно від реакції пацієнта на лікування у межах рекомендованого дозового діапазону.

Літнім пацієнтам рекомендується розпочинати з половини рекомендованої дози через подовжену дію препарату.

Пацієнтам з порушеннями функції печінки рекомендується зменшити добову дозу на 33 %.

Слід знижувати дози пацієнтам з помірною або тяжкою нирковою недостатністю через зниження екскреції метаболіту—цетиризину.

Діти.

Застосування препарату дітям детально описано у розділі «Спосіб застосування та дози». Препарат призначають дітям віком від 3 років з масою тіла більше 15 кг.

Передозування.

Проявом передозування препарату може бути виражена антихолінергічна дія, пригнічення або парадоксальна стимуляція ЦНС. Симптомами значного передозування можуть бути: нудота, блювання, тахікардія, гіпертермія, сонливість, порушення зіничного рефлексу, тремор, галюцинації, порушення свідомості, пригнічення дихання, судоми, артеріальна гіпотензія, кардіоаритмія. Може збільшитися ступінь тяжкості коми і виникнути кардiorespirаторний колапс.

Якщо спонтанне блювання відсутнє, рекомендується негайне промивання шлунка. Блювання необхідно викликати штучним шляхом. Показані загальні підтримувальні заходи, які включають контроль життєво важливих функцій організму і нагляд лікаря за хворим.

Не слід призначати сироп іпекакуани пацієнтам із симптомами або склонністю до швидкого зниження чутливості, у разі розвитку коми або судом, тому що це може привести до аспіраційної пневмонії.

Якщо потрібно отримати вазопресорний ефект, слід призначати норадреналін або метараменол. Адреналін не слід призначати.

Хворих із тяжкими симптомами передозування необхідно перевірити на наявність в організмі алкоголю або інших лікарських препаратів. Їм слід призначати кисень, налоксон, глюкозу, тіамін.

Дані літератури вказують на те, що при наявності тяжких, загрозливих для життя антихолінергічних ефектів, що погано піддаються лікуванню, можуть бути корисними пробні терапевтичні дози фізостигміну. Не слід застосовувати фізостигмін тільки для підтримки пацієнта у свідомості. Якщо разом із гідроксизином пацієнт прийняв циклічні антидепресанти, застосування фізостигміну може привести до нападів і зупинки серця. Фізостигмін не слід призначати при синусовій аритмії. Специфічного антидоту немає. Застосування гемодіалізу або гемоперфузії недоцільне.

Побічні реакції.

Побічні ефекти в основному пов'язані з пригніченням ЦНС або парадоксальним стимулювальним ефектом на центральну нервову систему, антихолінергічною активністю або реакцією гіперчутливості.

Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися у клінічних дослідженнях з цетиризином, головним метаболітом гідроксизину: тромбоцитопенія, агресія, депресія, тик, дистонія, парестезії, окулогірний криз, діарея, дизурія, нетримання сечі, слабкість, набряки, збільшення ваги. Отже, такі реакції потенційно можуть виникнути при застосуванні гідроксизину.

Наведені нижче побічні реакції, що відзначалися під час застосування препарату, розподілені за частотою таким чином: дуже часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

З боку серцево-судинної системи: рідко—таксікардія, артеріальна гіпотензія; частота невідома—подовження інтервалу QT, поліморфна шлуночкова тахікардія типу «піруєт».

З боку органів зору: рідко—порушення акомодації, нечіткий зір.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто—сухість у роті; нечасто—нудота;

рідко—запор, блювання.

Загальні розлади: часто—втомлюваність; нечасто—загальна слабкість, пропасниця.

З боку імунної системи: рідко—гіперчутливість; дуже рідко—анафілактичний шок.

З боку гепатобіліарної системи: рідко—зміни функціональних проб печінки; частота невідома—гепатит.

Неврологічні розлади: дуже часто—сонливість; часто—головний біль, седація; нечасто—запаморочення, безсоння, тремор; рідко—судоми, дискінезія.

Психічні розлади: нечасто—збудження, сплутаність свідомості; рідко—дезорієнтація, галюцинації.

З боку сечовидільної системи: рідко—затримка сечовиділення.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко—бронхоспазм.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: рідко—свербіж, еритематозний висип, плямисто-папульозний висип, крапив'янка, дерматит; дуже рідко—ангіоневротичний набряк, підвищена пітливість, фіксована медикаментозна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса—Джонсона.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1, 2 або 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептром.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 61002, Харківська обл., місто Харків, вулиця Куликівська, будинок 41.

Дата останнього перегляду.

Олег/

Розглянуто

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Геннадій

М.рв. 17.08.2017

Узгоджено
Геннадій
М.рв. 17.08.2017

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє