

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALİDOL 50 mg/ml Oral Damla, Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hidroksizin hidroklorür 50 mg / ml

Yardımcı maddeler:

Nipajin M 0,5 mg / ml

Nipasol 0,2 mg / ml

Etanol 100 mg / ml

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Damla

Berrak renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VALİDOL;

- Erişkinlerde anksiyete bozukluklarının semptomatik tedavisinde,
- Kaşıntının semptomatik tedavisinde,
- Cerrahi operasyon öncesi premedikasyonda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

32 damla (=1 ml) 50 mg Hidroksizin HCl içerir.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Hidroksizin etkili olduğu en düşük dozda ve sürede kullanılmalıdır.

Erişkinlerde

- *Anksiyete bozukluklarının semptomatik tedavisinde:*

Günlük 50 mg'lık doz üçe bölünerek (12,5 mg-12,5 mg-25 mg) alınır. Daha ağır vakalarda 100 mg/gün'e kadar dozlar kullanılabilir.

- *Kaşıntının semptomatik tedavisinde:*

Yatmadan önce 25 mg'lık başlangıç dozu ile tedaviye başlanır, gerektiğinde bu dozu, günde 3-4 kez, 25 mg'lık dozlar takip eder.

- *Cerrahi operasyon öncesinde premedikasyon olarak:*

1 veya 2 kez uygulanan, günde 50-100 mg: Günde 2 kez 50 mg'lık doz (Anestezi öncesi gece yapılan bir uygulamanın ardından, operasyondan bir saat önce bir uygulama daha yapılır.) ya da günde 1 kez 100 mg'lık doz uygulanır.

24 saat içinde alınan toplam doz 100 mg'ı geçmemelidir. Erişkinlerde en yüksek günlük doz 100 mg olmalıdır.

Çocuklar (12 aylıktan itibaren)

- *Kaşıntının semptomatik tedavisinde:*

12 aydan itibaren: Doz, 1 mg/kg/gün'den 2 mg/kg/gün'e kadar, bölünmüş dozlarda alınır.

- *Cerrahi operasyon öncesi premedikasyon olarak:*

Anestezi öncesi gece uygulanabilen 1 mg/kg'lık dozun ardından, operasyondan 1 saat önce 1 mg/kg tek dozluk uygulama.

24 saat içinde alınan toplam doz 2 mg/kg/gün'ü geçmemelidir.

Kilosu 40 kg'a kadar olan çocuklarda en yüksek günlük doz 2 mg/kg/gün'dür. Kilosu 40 kg'dan fazla olan çocuklarda en yüksek günlük toplam doz 100 mg'dır.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Doz, hastanın tedaviye yanıtına göre, önerilen doz aralığında ayarlanmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hepatik disfonksiyonu olan hastalarda, günlük dozun %33 azaltılması önerilir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilacın kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4.).

Orta veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, metaboliti olan setirizinin atımının azalması nedeniyle, doz azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

VALİDOL pediyatrik hastalarda pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda hidrosizin kullanımı önerilmemektedir. Bu yaş grubuna reçete edilmesi halinde en yüksek günlük doz 50 mg olmalıdır (Bkz. bölüm 4.4.).

Yaşlılarda, etkinin uzaması nedeniyle, önerilen dozun yarısı ile tedaviye başlanması önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- VALİDOL'un etkin maddesi olan hidrosizin hidroklorüre veya içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birisine, setirizine, piperazin türevlerine, aminofiline veya etilendiamine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda,
- Porfirili hastalarda,
- Bilinen, edinilmiş veya konjenital QT aralığı uzamasına sahip hastalarda kontrendikedir.
- QT aralığı uzamasıyla ilgili bilinen bir risk faktörüne sahip hastalarda (kardiyovasküler hastalık, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, hipokalemi veya hipomagnezemi gibi anlamlı elektrolit dengesizliği, anlamlı bradikardi dahil), QT aralığını uzattığı ve/veya Torsades de Pointes'i tetiklediği bilinen diğer ilaçlarla eşzamanlı kullanımda kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.4. ve 4.5.).
- Gebe ve emziren kadınlarda kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.6.).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VALİDOL, konvülsiyon geçirme potansiyeli artmış hastalarda hekim kontrolünde kullanılmalıdır.

Küçük çocuklar santral sinir sistemine bağlı advers olayların gelişimine daha yatkındırlar (Bkz. bölüm 4.8.). Konvülsiyonlar çocuklarda, yetişkinlere göre daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir.

VALİDOL, potansiyel antikolinergik etkileri nedeniyle, dar açılı glokomu, benign prostat hiperplazisi, astımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), mesane çıkışında tıkanıklık, gastrointestinal motilitesi azalmış, miyastenia gravis veya demansı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

VALİDOL, santral sinir sistemini baskılayan diğer ilaçlarla veya antikolinergik etkisi olan ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında, doz ayarlaması gerekebilir (Bkz. bölüm 4.5.).

Alkol VALİDOL'un etkisini arttırabileceğinden, VALİDOL alkol ile birlikte alınmamalıdır (Bkz. bölüm 4.5.).

Kardiyovasküler etki

Hidroksizin elektrokardiyogramda QT aralığı uzaması ile ilişkilendirilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde, hidroksizin alan hastalarda QT aralığı uzaması ve Torsades de Pointes vakaları gözlemlenmiştir. Bu hastaların çoğunda başka risk faktörleri vardır ve elektrolit bozuklukları ve beraberinde alınan tedavi bu durumda rol oynamış olabilir (Bkz. bölüm 4.8.).

Hidroksizin etkili olduğu en düşük dozda ve sürede kullanılmalıdır.

Kardiyak aritmi ile ilişkilendirilebilecek belirtiler ve semptomlar ortaya çıkarsa hidroksizin ile tedavinin kesilmesi ve hastaların derhal tıbbi yardım istemesi gerekmektedir.

Hastalar, herhangi bir kardiyak semptom durumunu derhal bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidirler.

Hidroksizin hipertiroidi olan hastalarda dikkatle kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı popülasyonda, yetişkinlere göre hidroksizin eliminasyonunun azalması ve bu popülasyonun advers etki açısından daha büyük bir risk taşıması (ör. antikolinergik etkiler) nedeniyle yaşlı hastalarda hidroksizin kullanımı önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.2. ve 4.8.). Yaşlı hastalarda; dağılım hacmindeki muhtemel artış, etkinin uzaması, karaciğer metabolizması ve renal atılım da dahil olmak üzere farmakolojik fonksiyonlar üzerinde yaş ile ilişkili değişikliklerin olası etkisi nedeni ile hidroksizin dozunun azaltılması önerilir (Bkz. bölüm 4.2. ve 5.2.).

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Hepatik disfonksiyonu olan, orta veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda VALİDOL dozu azaltılmalıdır (Bkz. bölüm 4.2.). Sedatif özelliklerinden dolayı, koma riskindeki artış nedeniyle ağır karaciğer hastalıklarında ve hepatik ensefalopati ihtimali nedeni ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda hidroksizin kullanımından kaçınılmalıdır.

Bu tıbbi ürün az miktarda, her “doz” da 100 mg dan az etanol (alkol) içerir.
Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün Nipajin M ve Nipasol içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Santral sinir sistemi depresan özellikleri veya antikolinergik özellikleri olan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, VALİDOL’un potansiyalize edici etkisi değerlendirilmeli ve doz bireysel olarak ayarlanmalıdır. Alkol de VALİDOL’un etkisini artırır.

VALİDOL, betahistin ve antikolinesteraz ilaçların etkilerini antagonize eder. Alerji testi veya metakolin bronkoprovokasyon testi sonuçlarının etkilenmesini önlemek için testten en az 5 gün önce tedavi sonlandırılmış olmalıdır.

VALİDOL’un monoamin oksidaz inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. VALİDOL adrenalinin presör etkisine zıt etkilidir.

Sıçanlarda hidrosizin, fenitoinin antikonvülsan etkisini antagonize etmiştir. Günde iki kez uygulanan 600 mg simetidin, hidrosizinin serum konsantrasyonlarını %36 arttırdığı ve setirizin metabolitinin doruk konsantrasyonlarını %20 azalttığı gösterilmiştir. VALİDOL, CYP2D6 (ki: 3.9 microM; 1.7 mcg/ml) inhibitörüdür ve yüksek dozlarda CYP2D6 substratlarıyla ilaç-ilaç etkileşimine neden olabilir.

VALİDOL’un, 100 microM konsantrasyonunda, insan karaciğer mikrozomlarındaki UDP-glukuronil transferaz 1A1 ve 1A6 izoformları üzerine inhibitör etkisi yoktur. Doruk plazma konsantrasyonlarının çok üzerindeki konsantrasyonlarda (IC50: 103-140 microM; 46-52 mcg/ml), sitokrom P450 2C9, 2C19 ve 3A4 izoformlarını inhibe eder. Bu nedenle, VALİDOL’ın, bu enzimlerin substratları olan ilaçların metabolizmasını etkilemesi beklenmez.

100 microM setirizin metabolitinin, insan karaciğer sitokrom P450 (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) ve UDP-glukuronil transferaz izoformları üzerine inhibitör etkisi yoktur.

Kontrendike kombinasyonlar

Hidrosizinin QT aralığını uzattığı ve/veya Torsades de Pointes’i tetiklediği bilinen ilaçlarla, örneğin sınıf IA (ör. kinidin, dizoftramid) ve III antiaritmikler (ör. amiodaron, sotalol), bazı antihistaminikler, bazı antipsikotikler (ör. haloperidol), bazı antidepresanlar (ör. sitalopram, essitalopram), bazı antimalaryal ilaçlar (ör. meflokin ve hidrosiklorokin), bazı antibiyotikler (ör. eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin), bazı antifungal ajanlar (ör. pentamidin), bazı gastrointestinal ilaçlar, kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (ör. toremifen, vandetanib) veya metadon ile birlikte kullanımı kardiyak aritmi riskini artırır. Bu yüzden birlikte kullanımları kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3.).

Kullanımında önlem alınması gereken kombinasyonlar

Hipokalemiyi ve bradikardiyi tetikleyen ilaçlar ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Hidrosizin alkol dehidrogenaz ve CYP3A4/5 ile metabolize edilir ve bu enzimlerin potent

inhibitörü olarak bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında hidroksizinin kandaki konsantrasyonunda artış beklenebilir. Ancak, sadece bir metabolizma yolağı inhibe edildiğinde diğer yolak kısmen kompanse edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda ek bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar VALİDOL ile tedavi boyunca gebeliğin önlenmesi için uygun doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hidroksizin plasenta bariyerini geçerek fetusta annedekine göre daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bugüne dek, VALİDOL'e gebelikte maruziyet ile ilgili epidemiyolojik veri yoktur.

Hamileliğin geç döneminde ve/veya doğum sırasında annelerine VALİDOL uygulanan yenidoğanlarda, hemen ya da sadece doğumdan sonraki birkaç saat için gözlenen advers etkiler; hipotoni, ekstrapiramidal bozukluklar dahil hareket bozuklukları, klonik hareketler, santral sinir sistemi depresyonu, neonatal hipoksik durumlar veya idrar retansiyonudur.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı VALİDOL gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Hidroksizinin ana metaboliti olan setirizin anne sütüne geçmektedir. Hidroksizinin anne sütüne geçmesi ile ilgili resmi çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, hidroksizin ile tedavi edilen annelerin yenidoğanlarında şiddetli advers etkiler görülmüştür. VALİDOL bu nedenle emzirme döneminde kontrendikedir. VALİDOL ile tedavi gerekli ise emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesinin olduğunu göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VALİDOL tepki verme ve konsantre olabilme yeteneğini etkileyebilir ve uyku, amnezi ve sedasyona neden olabilir. Hastalar bu ihtimal konusunda, araç ve makine kullanımı sırasında dikkat açısından uyarılmalıdırlar. VALİDOL, alkol ve diğer sedatif ilaçların etkilerini artırdığından, VALİDOL'un bu ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, genellikle santral sinir sistemini deprese edici veya paradoksal olarak uyarıcı etkisine, antikolinergik aktiviteye veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlıdır.

Klinik çalışmalarda ve ilacın pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen istenmeyen etkiler MedDRA Sistem Organ Sınıfı'na göre ve sıklık gruplandırması aşağıda belirtildiği şekilde

tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Klinik çalışmalar

Hidroksizin oral uygulaması:

Aşağıdaki tablo; günlük 50 mg'a kadar hidroksizin alan 735 ve plasebo alan 630 deneğin dahil edildiği, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, hidroksizin için en az %1 oranında bildirilen istenmeyen etkileri sıralamaktadır.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans

Yaygın : Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Ağız kuruluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Halsizlik

Pazarlama sonrası deneyim

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ajitasyon, konfüzyon

Seyrek: Oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sedasyon

Yaygın Olmayan : sersemlik hissi, uykusuzluk, tremor

Seyrek : Konvülsiyonlar, diskinezi

Bilinmiyor : Bilinç kaybı (senkop)

Göz hastalıkları

Seyrek : Akomodasyon bozukluğu, bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Seyrek : Taşikardi

Bilinmiyor : Ventriküler aritmiler (ör. Torsades de Pointes), QT aralığı uzaması

Vasküler hastalıklar

Seyrek : Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek : Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın Olmayan : bulantı

Seyrek : Kabızlık, kusma

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek : Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Bilinmiyor : Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, eritamatoz döküntü, makülopapüler döküntü, ürtiker, dermatit

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, terleme artışı, sabit ilaç erüpsiyonu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu

Bilinmiyor: Büllöz durumlar (örneğin toksik epidermal nekroliz, pemfigoid)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Üriner retansiyon

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıkları

Yaygın olmayan: Kırıklık, ateş

Hidroksizinin ana metaboliti olan setirizin ile gözlenen advers reaksiyonlar olan trombositopeni, agresyon, depresyon, tik, distoni, parestezi, okülojirik kriz, diyare, dizüri, enürez, asteni, ödem ve kilo artışı, potansiyel olarak hidroksizin ile de ortaya çıkabilmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Ciddi doz aşımında görülen belirtiler, genellikle aşırı antikolinergik yük, santral sinir sistemi depresyonu veya SSS paradoksal stimülasyonu ile ilişkilidir. Bunlar bulantı, kusma, taşikardi, ateş, somnolans, pupilla refleksinin bozulması, tremor, konfüzyon veya halüsinasyonu kapsar. Bu durumları, bilinç düzeyinin bozulması, solunum depresyonu, konvülsiyonlar, hipotansiyon veya bradikardi dahil kardiyak aritmi takip edebilir. Komanın derinleşmesi ve kardiyorespiratuvar kollaps görülebilir.

Tedavi

Hava yolu, nefes alma ve dolaşım sisteminin durumu, sürekli EKG kaydı ile yakından takip edilmeli ve uygun oksijen takviyesi imkanı hazır bulundurulmalıdır. Kalp ve kan basıncı monitorizasyonu hasta 24 saat boyunca belirtisiz olana dek sürdürülmelidir. Mental durum değişikliği olan hastalarda, eşzamanlı başka ilaçların ve alkolün alınıp alınmadığı kontrol edilmeli ve bu hastalara, gerektiğinde, oksijen, nalokson, glukoz ve tiamin uygulanmalıdır. Vazopresor gerekirse, norepinefrin veya metaraminol uygulanmalıdır. Epinefrin kullanılmamalıdır.

Semptomatik olan veya hızla zihni küntlük, komatöz durum veya konvülsiyon gelişebilecek hastalarda, aspirasyon pnömonisi oluşabileceği için, ipeka şurubu uygulanmamalıdır.

Klinik açıdan önemli bir miktar yutulmuşsa, önce endotrakeal entübasyon, ardından gastrik lavaj uygulanmalıdır. Aktif kömür uygulanabilir ancak etkinliğini destekleyen veri yetersizdir. Hemodiyaliz veya hemoperfüzyonun değeri şüphelidir. Spesifik bir antidotu yoktur.

Literatür verileri, ağır, yaşamı tehdit edici, diğer ilaçlara yanıtız, inatçı antikolinerjik etkiler görüldüğünde, terapötik dozda denenilen fizostigminin yararlı olabileceğini göstermektedir. Fizostigmin, sadece hastayı uyanık tutmak için uygulanmamalıdır. Eğer birlikte siklik antidepresanlar da yutulmuşsa, fizostigmin kullanımı nöbetleri başlatabilir ve kalp durmasına neden olabilir. Kalp ileti defektleri olan hastalarda fizostigmin kullanılmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, Anksiyolitikler, Difenilmetan türevleri

ATC kodu: N05BB01

Etkin madde, hidroksizin hidroklorür, kimyasal olarak fenotiazinler, rezerpin, meprobamat veya benzodiazepinlerle herhangi bir kimyasal benzerliği olmayan bir difenilmetan türevidir.

Etki Mekanizması

Hidroksizin hidroklorür korteks üzerinde depresan değildir ancak etkisi, santral sinir sisteminin subkortikal alanının belli anahtar bölgelerindeki aktiviteyi baskılamasına bağlı olabilir.

Farmakodinamik Etkiler

Antihistaminik ve bronkodilatatör aktiviteleri deneysel olarak gösterilmiş ve klinik olarak kanıtlanmıştır. Antiemetik etkisi hem apomorfin testi hem de veriloid testi ile gösterilmiştir. Farmakolojik ve klinik çalışmalar, hidroksizinin terapötik dozunun gastrik sekresyonu veya asiditeyi artırmadığını ve çoğu vakada hafif antisekretuar aktivitesi olduğunu göstermektedir. Yetişkin sağlıklı gönüllülerde ve çocuklarda, intradermal histamin veya antijenlerin enjeksiyonunu takiben oluşan kabarıklık ve kızarıklık azaldığı görülmüştür. Ayrıca, hidroksizin ürtiker, ekzema ve dermatitin çeşitli formlarındaki kaşıntıyı gidermiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda, tek dozun antihistaminik etkisi, alımından 96 saat sonrasına kadar uzayabilir.

Sağlıklı gönüllülerde EEG kayıtları, anksiyolitik-sedatif bir profili göstermektedir. Hastalardaki anksiyolitik etki, çeşitli klasik psikometrik testlerle kanıtlanmıştır. Anksiyetesi ve insomniası olan hastaların polisomnografi kayıtları; günlük tek veya yinelenen 50 mg'lık dozun uygulamasını takiben, toplam uyku süresinde artma, gece uyanma toplam süresinde azalma ve uykuya dalma süresinde kısılma olduğunu göstermiştir. Anksiyeteli hastalarda, günde 3 kez 50 mg doz ile, kas gerginliğinde azalma gösterilmiştir. Bellek kaybı gözlemlenmemiştir. Anksiyetesi olan hastalarda 4 haftalık tedaviden sonra ilacın kesilmesine bağlı herhangi bir belirti ya da bulgu görülmemiştir.

Etkinin başlangıcı: Oral farmasötik formlarda, antihistaminik etki yaklaşık 1 saat sonra başlar. Sedatif etki ise, oral şurup ile 5-10 dakika ve tablet ile 30-45 dakika sonra başlar.

Hidroksizinin spazmolitik ve sempatotik etkileri de mevcuttur. Muskarinik reseptörlere afinitesi düşüktür. Hidroksizin hafif analjezik etki gösterir.

5.2 Farmakokinetik özellikler Genel Özellikler:

Emilim:

Hidroksizin gastro-intestinal kanaldan hızla emilir. Doruk plazma düzeyine (C_{maks}) oral yolla alındıktan yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır. Yetişkinlerde, 25 mg ve 50 mg'lık oral tek doz uygulamalarından sonra, C_{maks} konsantrasyonları, sırasıyla 30 ve 70 ng/ml'dir. Hidroksizine maruz kalma hızı ve derecesi, tablet veya şurup olarak alındığında çok benzerlik gösterir. Tekrarlanan, günde tek dozluk uygulamanın ardından, konsantrasyonların %30 arttığı görülmüştür. İntramüsküler (İM) uygulamaya göre hidroksizinin oral biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir. Tek 50 mg İM dozdan sonra, C_{maks} konsantrasyonları tipik olarak 65 ng/ml'dir.

Dağılım:

Hidroksizin vücutta yaygın olarak dağılır, plazmaya göre dokularda daha fazla yoğunlaşır. Yetişkinlerde görünür dağılım hacmi 7-16 l/kg'dır. Hidroksizin oral uygulandıktan sonra deriye geçer. Tek ve çoklu doz uygulamalarını takiben, hidroksizinin derideki konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından daha yüksektir. Hidroksizin kan-beyin ve plasenta bariyerini geçer, fetustaki konsantrasyon annedekinden daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

Hidroksizin yaygın olarak metabolize olur. Bir karboksilik asid metaboliti olan major metabolit setirizin, (oral dozun yaklaşık % 45'i) alkol dehidrojenaz aracılığıyla oluşur. Bu metabolitin belirgin periferik H1-antagonist özellikleri vardır. Saptanan diğer metabolitler, plazma yarılanma ömürleri 59 saat olan bir N-dealkillenmiş metabolit ve bir O-dealkillenmiş metabolittir. Bu yolları esas olarak CYP3A4/5 düzenler.

Eliminasyon:

Yetişkinlerde hidroksizinin yarılanma ömrü yaklaşık 14 saattir (aralık:7-20 saat). Yapılan çalışmalarda hesaplanan görünür toplam vücut klerensi 13 ml/dak/kg'dır. Dozun sadece %0,8'i idrarla değişmeden atılır. Major metabolit setirizin, idrarda değişmemiş olarak atılır (sırasıyla, hidroksizin oral ve İM dozunun %25'i ve %16'sı).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hidroksizinin farmakokinetiği ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 24 ± 7 ml/dak) olan 8 hastada incelenmiştir. Karboksilik metabolit setirizine maruz kalma miktarındaki (AUC/EAA) artışa rağmen, hidroksizine maruziyette belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu metabolit, hemodiyalizle etkin bir şekilde temizlenemez. Hidroksizinin çoklu doz uygulamaları sonrasında, setirizin metabolitinin önemli derecede birikimini önlemek için, böbrek fonksiyon bozukluğu olan deneklerde günlük hidroksizin dozu azaltılmalıdır (Bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Primer biliyer siroza bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan deneklerde toplam vücut klerensi, normal deneklerdekini yaklaşık %66'sı kadardır. Yarılanma ömrü 37 saate çıkmış ve normal karaciğer fonksiyonlu genç hastalara göre, karboksilik metabolit setirizinin serum

konsantrasyonları artmıştır. Günlük doz veya doz sıklığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azaltılmalıdır (Bkz. bölüm 4.2.).

Geriyatrik popülasyon:

Hidroksizinin farmakokinetiği, 9 sağlıklı yaşlı hastada ($69,5 \pm 3,7$ yaş), 0,7 mg/kg oral tek dozu takiben incelenmiştir. Hidroksizinin eliminasyon yarılanma ömrü 29 saate uzamış ve görünür dağılım hacmi 22,5 l/kg'a yükselmiştir. Yaşlı hastalarda günlük hidroksizin dozunun azaltılması önerilmektedir (Bkz. bölüm 4.2.).

Pediyatrik popülasyon:

Hidroksizinin farmakokinetiği 12 pediyatrik hastada ($6,1 \pm 4,6$ yaş; $22,0 \pm 12,0$ kg), 0,7 mg/kg oral tek dozu takiben değerlendirilmiştir. Görünür plazma klerensi, yetişkinlerdekine göre yaklaşık 2,5 kat daha fazladır. Yarılanma ömrü yetişkinlere göre daha kısadır. 1 yaşındaki hastalarda yaklaşık 4 saat ve 14 yaşındaki hastalarda yaklaşık 11 saattir. Pediyatrik popülasyonda dozun ayarlanması gerekir (Bkz. bölüm 4.2.).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlik farmakolojisi, akut, subakut ve kronik toksisite çalışmalarında kemirgenler, köpekler ve maymunlardaki veriler güvenlikle ilgili önemli herhangi bir endişe ortaya koymamıştır. Sıçanlar ve farelerde Letal doz 50 (LD₅₀), oral uygulamada sırasıyla 690 ve 550 mg/kg iken, İV uygulamada sırasıyla 81 ve 56 mg/kg'dır.

Köpeklerde oral uygulanan 80 mg/kg'lık yüksek tek dozlar, depresyon, ataksi, konvülsiyon ve tremor bulgularını ortaya çıkarmıştır. Maymunlarda, 50 mg/kg'ı aşan oral dozlarda, bir miktar kusma dışında 400 mg/kg'a kadar başka belirti görülmemiş olup, 15 mg/kg'lık İV dozlar ise geçici ataksi ve konvülsiyona neden olmuştur, ancak dozlamadan 5 dakika sonra tamamen iyileşme görülmüştür. İntra-arteriyel enjeksiyonlar, tavşanlarda önemli doku lezyonlarına yol açmıştır.

İzole köpek Purkinje liflerinde, 3 microM hidroksizin, aksiyon potansiyeli süresini arttırmakta, bu durum, repolarizasyon fazında potasyum kanalları ile bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. 30 microM gibi daha yüksek bir konsantrasyonda, aksiyon potansiyeli süresinde önemli bir düşüş olmuş, bu da kalsiyum ve/veya iyonik akımlarla olası bir etkileşimin olduğunu düşündürmüştür. Hidroksizin, terapötik konsantrasyondan 10 ila 60 kata daha fazla konsantrasyon olan 0,62 microM'lik bir IC₅₀'de eksprese edilen eter-a-go-go (hERG) insan geniyle ilişkili kanallarda potasyum (Ikr) akımı inhibisyonu yapmıştır. Bununla birlikte, kardiyak elektrofizyoloji üzerinde etki oluşturmak için gereken hidroksizin konsantrasyonları, H1 ve 5-HT₂ reseptörlerini bloke etmek için gerekenlerden 10-100 kat daha yüksektir. Telemetri ile monitorize edilen serbest, bilinci açık köpeklerde hidroksizin ve enantiyomerleri, bazı küçük farklar olmasına rağmen, benzer kardiyovasküler profiller oluşturmuştur. Telemetri kullanılan bir çalışmada hidroksizin (oral 21 mg/kg) hafif derecede arteriyel kan basıncı ve kalp hızını artırmış, PR ve QT aralıklarını kısaltmıştır. QRS ve QTc aralıkları üzerinde hiç bir etkisi yoktur ve dolayısıyla normal terapötik dozlarda bu hafif değişikliklerin klinik açıdan anlamlı olması beklenmez. 36 mg/kg'lık tek oral doza kadar hidroksizinin QTc aralığına etkisinin olmadığı doğrulanmıştır. İkinci bir köpek telemetri çalışmasında kalp hızı ve PR aralığı üzerinde benzer etkiler gözlenmiştir.

Sıçanlarda, 30 gün boyunca s.c. olarak uygulanan hidroksizin, 20 mg / kg / gün'e kadar iyi tolere edilmiştir ancak oral olarak verilen 200 mg / kg / gün'lük doz bazı ölümlere yol açmıştır.

Kronik toksisite, sıçanlarda 24 hafta boyunca 100 g yemekte 50 mg/gün'e varan oral dozlarda test edilmiş ve herhangi bir klinik belirti ya da histopatolojik anomali görülmemiştir. 70 gün boyunca 10 mg/kg'lık dozlar spermatozoidlerin konsantrasyonunu ve canlılığını azaltmıştır. Köpeklerde, 6 ay boyunca, 20 mg/kg/gün'e varan oral dozlardaki uygulama, herhangi bir histopatolojik anomali ortaya çıkarmamıştır.

Teratojenite gebe kemirgenlerde değerlendirilmiştir: Fötal malformasyonlar ve erken düşüklükler, norklorsiklizinin metabolitinin birikimine bağlı olarak, hidroksizinin 50 mg/kg'ın üzerindeki dozlarıyla ilişkili bulunmuştur. Teratojenik dozlar, insanda terapötik amaçla uygulanan dozlardan çok daha yüksektir. Ames testinde herhangi bir mutajenik etki gösterilmemiştir.

Bir fare lenfoma çalışması, 15mcg/ml'a eşit veya daha yüksek konsantrasyonlardaki mutasyonlarda marjinal artışlar göstermiş olmasına rağmen *in vivo* fare mikronukleus çalışma sonucu negatiftir. Genel olarak değerlendirildiğinde hidroksizinin mutajen olmadığı düşünülmektedir.

Hidroksizin ile hayvan karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, ilaç mutajenik değildir ve on yıllarca klinik kullanımı boyunca hiçbir tümör oluşturma risk artışıyla ilişkilendirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit
Nipajin M
Nipasol
Etil alkol
Şeker
Esans
Saf Su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

48 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

Hidroksizin hidroklorürün ışığa duyarlılığı nedeniyle ilaç karton kutusunda saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

VALIDOL damla, 20 ml’lik bal renkli damlalıklı cam ŐiŐelerde kullanıma sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi őrunden arta kalan maddelerin imhası ve diğer 6zel 6nlemler

KullanılmamıŐ őrunler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Y6netmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Y6netmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Hakay İlaç Pazarlama San. ve Tic. Ltd. Őti.

KoŐuyolu Mah. İbrahimađa Zaviyesi Sok. No:20/5

KoŐuyolu-İstanbul

Tel : 0216 327 20 27-28

Faks :0216 327 20 29

8. RUHSAT NUMARASI

154/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat Tarihi : 24.12.1990

Ruhsat Yenileme Tarihi : 06.02.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ