

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroxizina Qualigen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de hidroxizina hidrocloreto.

Excipientes con efecto conocido:

- Cada comprimido recubierto con película de 25 mg contiene 69,80 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o casi blanco, oblongos, biconvexos y ranurados por las dos caras.

El comprimido se puede partir en dos dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hidroxizina Qualigen está indicada en:

- Tratamiento sintomático de la ansiedad en adultos.
- Tratamiento sintomático del prurito y urticaria.
- Pre-medicación antes de una anestesia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se debe administrar la menor dosis de Hidroxizina Qualigen que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

Para el tratamiento sintomático de la ansiedad:

Administrar 50-100 mg/día en 3 tomas de 12,5-25 mg, 12,5-25 mg y 25-50 mg.

Para el tratamiento sintomático del prurito y urticaria:

Empezar con una dosis de 25 mg por la noche, seguida en caso necesario por dosis de hasta 25 mg 3 veces al día.

Para pre-medicación antes de una anestesia:

Administrar 50 mg en 2 tomas (1 toma 1 hora antes de la operación precedida por 1 toma la noche antes de la anestesia), ó 100 mg en 1 única toma.

La dosis acumulada en 24 horas no debe exceder los 100 mg.

En adultos y niños de más de 40 kg de peso, la dosis máxima diaria es 100 mg/día.

Poblaciones especiales

La dosis se adaptará dentro del rango de dosis recomendado de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se debe administrar la mitad de la dosis recomendada debido a su acción prolongada.

En pacientes de edad avanzada, la dosis máxima diaria es 50 mg/día (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda reducir la dosis diaria un 33 %.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se reducirá la dosis debido a que disminuye la excreción del metabolito cetirizina.

Población pediátrica

Niños desde 12 meses

Para el tratamiento sintomático del prurito y urticaria:

Desde 12 meses: de 1 mg/kg/día a 2 mg/kg/día repartidos en varias tomas.

En niños de hasta 40 kg de peso, la dosis máxima diaria es de 2 mg/kg/día.

Para pre-medicación antes de una anestesia:

Una dosis única de 0,6 mg/kg 1 hora antes de la operación, la cual puede ir precedida por 0,6 mg/kg la noche antes de la anestesia.

La dosis acumulada en 24 horas no debe exceder los 2 mg/kg/día.

Los comprimidos no son adecuados para la administración de dosis menores de 12,5 mg. Existen otras presentaciones disponibles de hidroxizina hidrocloreuro más adecuadas para la dosificación en población pediátrica.

4.3. Contraindicaciones

Hidroxizina Qualigen está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes, a cetirizina, a otros derivados de la piperazina, a aminofilina o a etilendiamina.
- Pacientes con porfiria.
- Pacientes con prolongación del intervalo QT conocido ya sea congénito o adquirido.
- Pacientes con factores de riesgo conocidos predisponentes para la prolongación del intervalo QT incluyendo una enfermedad cardiovascular preexistente, alteraciones del equilibrio electrolítico (hipokalemia, hipomagnesemia), antecedente familiar de muerte súbita cardíaca, bradicardia significativa y uso concomitante de fármacos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT y/o inducir Torsade de Pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hidroxizina debe administrarse con precaución en pacientes con un elevado riesgo de convulsiones.

Los jóvenes tratados son más susceptibles de desarrollar reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8). Se han notificado más casos de convulsiones en niños que en adultos.

Debido a los efectos anticolinérgicos potenciales de hidroxizina, se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma, obstrucción del flujo de la vejiga, disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia gravis o demencia.

Se debe ajustar la dosis si se utiliza simultáneamente hidroxizina con fármacos depresores del sistema nervioso central o con fármacos con propiedades anticolinérgicas (ver sección 4.5).

Se debe evitar el uso concomitante de hidroxizina con alcohol (ver sección 4.5).

Efectos cardiovasculares

Hidroxizina se ha asociado con una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Durante la vigilancia post-comercialización, ha habido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes en pacientes que estaban tomando hidroxizina. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo, alteraciones electrolíticas y tratamientos concomitantes que pudieron haber contribuido (ver sección 4.8).

Se debe utilizar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

Si aparecen signos o síntomas que puedan estar asociados con arritmia cardíaca, se debe interrumpir el tratamiento con hidroxizina, y los pacientes deben buscar atención médica inmediata.

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma cardíaco.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada dada la menor tasa de eliminación del fármaco en comparación con los adultos y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas (ej. efectos anticolinérgicos) (ver secciones 4.2 y 4.8).

Insuficiencia hepática y renal

La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (ver sección 4.2).

Los comprimidos recubiertos con película incluyen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento (ver sección 6.1).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La acción potenciadora de hidroxizina debe considerarse cuando el fármaco se utiliza conjuntamente con otros fármacos con propiedades depresoras sobre el sistema nervioso central o con propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.

El alcohol también potencia los efectos de hidroxizina.

Hidroxizina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterasa.

El tratamiento con Hidroxizina se debe suspender al menos 5 días antes de realizar un test de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados.

Se debe evitar la administración simultánea de hidroxizina con inhibidores de la monoamino oxidasa.

Hidroxizina contrarresta la acción presora de la adrenalina.

En ratas, hidroxizina antagoniza la acción anticonvulsiva de la fenitoína.

La administración de 600 mg de cimetidina dos veces al día ha mostrado un incremento de la concentración plasmática de hidroxizina del 36 % y una disminución del pico de concentración del metabolito cetirizina del 20 %.

Hidroxizina es un inhibidor del citocromo CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/ml) y a dosis elevadas puede provocar interacciones de fármaco-fármaco con substratos CYP2D6.

Hidroxizina no tiene un efecto inhibidor a 100 μ M sobre las isoformas 1A1 y 1A6 de la UDP-glucuronil transferasa en microsomas de hígado humano. Inhibe las isoformas 2C9, 2C19 y 3A4 del citocromo P₄₅₀ a concentraciones (IC_{50} : de 103 a 140 μ M; de 46 a 52 μ g/ml) por encima del pico de concentración plasmática. Por ello, es poco probable que hidroxizina altere el metabolismo de los fármacos que son substratos de estas enzimas. El metabolito cetirizina a 100 μ M no tiene un efecto inhibidor sobre el citocromo P₄₅₀ del hígado humano (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) ni sobre las isoformas de la UDP-glucuronil transferasa.

Asociaciones contraindicadas

La administración conjunta de hidroxizina con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes, como por ej. antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) y clase III (ej. amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (ej. haloperidol), algunos antidepresivos (ej. citalopram, escitalopram), algunos fármacos antimaláricos (ej. mefloquina), algunos antibióticos (ej. eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino), algunos agentes antifúngicos (ej. pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (ej. prucaloprida), algunos medicamentos utilizados para el cáncer (ej. toremifeno, vandetanib), o metadona, aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Por tanto, estas combinaciones están contraindicadas (ver sección 4.3).

Asociaciones que requieren precaución en su uso

Se debe tener especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

Hidroxizina se metaboliza por la alcohol deshidrogenasa y el CYP3A4/5, por ello se puede esperar un aumento de la concentración de hidroxizina en sangre cuando se administra conjuntamente con fármacos que se sabe que son inhibidores potentes de estas enzimas.

Sin embargo, cuando solo se inhibe una ruta del metabolismo, la otra ruta puede compensarlo parcialmente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción.

Hidroxizina cruza la barrera placentaria alcanzando una concentración fetal superior a la materna.

Hasta la fecha no se dispone de datos epidemiológicos relevantes referentes a la exposición de hidroxizina durante el embarazo.

Por todo ello, hidroxizina está contraindicada durante el embarazo.

Parto

En neonatos cuyas madres recibieron hidroxizina al final del embarazo y/o el parto, se observaron las siguientes reacciones inmediatamente o al cabo de pocas horas de nacer: hipotonía, trastornos del movimiento incluyendo alteraciones extrapiramidales, movimientos clónicos, depresión del SNC, condiciones de hipoxia neonatal o retención urinaria.

Lactancia

Cetirizina, el principal metabolito de hidroxizina, se excreta en la leche materna.

Aunque no se han realizado estudios formales sobre la excreción de hidroxizina en la leche materna, se han observado efectos adversos graves en recién nacidos/lactantes alimentados con leche materna de madres tratadas con hidroxizina. Hidroxizina está por tanto contraindicada durante la lactancia. En caso de ser necesaria una terapia con hidroxizina debe suspenderse la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hidroxizina, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Estudios clínicos

Resumen

Las reacciones adversas están principalmente relacionadas con la depresión de SNC o con efectos de estimulación paradójica del SNC, actividad anticolinérgica o reacciones de hipersensibilidad.

Listado de reacciones adversas

Administración oral de hidroxizina:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos controlados con placebo en un porcentaje de al menos un 1 % para hidroxizina y que incluyeron a 735 sujetos expuestos hasta 50 mg diarios de hidroxizina y 630 sujetos expuestos al placebo.

Eventos adversos (PT)	% de Eventos adversos Hidroxizina	% de Eventos adversos Placebo
Somnolencia	13,74	2,70
Cefalea	1,63	1,90
Fatiga	1,36	0,63
Sequedad de boca	1,22	0,63

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas se han observado con cetirizina, el principal metabolito de la hidroxizina, y pueden ocurrir potencialmente con hidroxizina: trombocitopenia, agresividad, depresión, tic, distonía, parestesia, crisis oculógira, diarrea, disuria, enuresis, astenia, edema, aumento de peso.

Experiencia post-marketing

La siguiente tabla enumera, por categorías de órgano sistema y frecuencia, las reacciones adversas durante el uso comercial del principio activo.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos cardíacos:

Rara: taquicardia.

No conocida: arritmias ventriculares (ej. Torsade de Pointes), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4).

Trastornos oculares:

Rara: alteraciones en la acomodación, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuente: náusea.

Rara: estreñimiento, vómitos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuente: malestar, fiebre.

Trastornos del sistema inmunológico:

Rara: hipersensibilidad.

Muy rara: shock anafiláctico.

Trastornos hepatobiliares:

Rara: pruebas de la función hepática anormal.

No conocida: hepatitis

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: sedación.

Poco frecuente: mareo, insomnio, temblor.

Rara: convulsiones, discinesia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: agitación, confusión.

Rara: desorientación, alucinaciones.

Trastornos renales y urinarios:

Rara: retención urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy rara: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Rara: prurito, erupción eritematosa, erupción máculo-papular, urticaria, dermatitis,

Muy rara: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantémica aguda generalizada, edema angioneurótico, erupción fija debido al medicamento, aumento de la sudoración.

Trastornos vasculares:

Rara: Hipotensión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Los síntomas observados después de una sobredosificación están principalmente asociados con una excesiva carga anticolinérgica, depresión del SNC o estimulación paradójica del SNC. Estos síntomas incluyen náuseas, vómitos, taquicardia, pirexia, somnolencia, reflejo pupilar alterado, temblor, confusión o alucinación. Todos ellos pueden ir seguidos de una disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria, convulsiones, hipotensión o arritmia cardíaca que podrían desembocar en un coma profundo y un colapso cardiorespiratorio.

El estado de las vías aéreas, la respiración y la circulación deberán monitorizarse muy estrechamente con registros continuos de ECG y un suministro adecuado de oxígeno debe estar disponible. Se mantendrá monitorizada la presión cardíaca y sanguínea hasta que el paciente ya no presente síntomas durante 24 horas. En pacientes con el estado mental alterado se debe comprobar la toma de otros fármacos o alcohol y se les administrará oxígeno, naloxona, glucosa y tiamina si se considera necesario.

En caso de necesitarse un vasopresor se administrará norepinefrina o metaraminol. No se debe usar epinefrina.

No se debe administrar jarabe de ipecacuana en pacientes sintomáticos o aquellos que podrían llegar rápidamente a embotarse, comatosos o con convulsiones ya que se podría provocar una neumonitis por aspiración. En casos que se observe una ingestión clínicamente significativa del fármaco debe realizarse un lavado gástrico realizando antes una intubación endotraqueal. Se puede introducir carbón activado en el estómago pero existen pocos datos que verifiquen su eficacia.

Se duda que la hemodiálisis o la hemoperfusión puedan ser de gran ayuda.

No existe un antídoto específico.

Los datos descritos en la literatura indican que, en presencia de efectos anticolinérgicos intratables graves que amenacen la vida y que no respondan a otros agentes, puede ser útil probar de administrar una dosis de fisostigmina. La fisostigmina no debe utilizarse solamente para mantener despierto al paciente. Si se han ingerido a la vez antidepresivos cíclicos, el uso de fisostigmina puede provocar convulsiones y una parada cardíaca intratable. Además se deberá evitar la administración de fisostigmina en pacientes con defectos en la conducción cardíaca.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Hidroxizina es un agente psicoléptico y ansiolítico (ataráctico). Su código ATC es: N05B B01.

El principio activo, hidroxizina dihidrocloruro, es un derivado del difenilmetano, que no está relacionado químicamente con las fenotiazinas, reserpina, meprobamato ni benzodiazepinas.

Mecanismo de acción

La hidroxizina dihidrocloruro no es un depresor cortical. Su acción puede ser debida a una supresión de la actividad en determinadas regiones clave del área subcortical del Sistema Nervioso Central.

Efectos farmacodinámicos

La actividad antihistamínica y broncodilatadora se ha demostrado experimentalmente y confirmado clínicamente. Asimismo, se ha demostrado un efecto antiemético mediante el test de apomorfina y el test veriloide. Según indican estudios farmacológicos y clínicos, la hidroxizina a dosis terapéuticas no aumenta la secreción o acidez gástricas y en la mayoría de los casos tiene una actividad antisecretora leve. La reducción de prurito y habones ha quedado demostrada en voluntarios sanos adultos y en niños,

después de una inyección intradérmica de histamina o antígenos. La hidroxizina también ha demostrado su eficacia en el alivio del prurito de varias formas de urticaria, eczema y dermatitis.

En casos de insuficiencia hepática, el efecto antihistamínico de una dosis única se puede prolongar hasta 96 horas después de la toma.

Los registros de EEG en voluntarios sanos demuestran un perfil ansiolítico-sedativo. El efecto ansiolítico en pacientes fue confirmado mediante diversos tests psicométricos clásicos. Los registros polisomnográficos en pacientes con ansiedad o insomnio han revelado un aumento del tiempo total de sueño, una reducción del tiempo total de despertares nocturnos y una reducción de la latencia del sueño, tras la administración de una o repetidas dosis de 50 mg. En pacientes con ansiedad se ha demostrado que tras tomar una dosis diaria de 3 x 50 mg experimentan una reducción de la tensión muscular. No se ha observado pérdida de la memoria. Después de un tratamiento de 4 semanas en pacientes con ansiedad no ha aparecido ningún signo o síntoma de abstinencia.

Comienzo de la acción

El efecto antihistamínico aparece aproximadamente una hora después de la administración por vía oral. El efecto sedativo empieza a los 5-10 minutos de administrar la solución oral y a los 30-45 minutos de administrar los comprimidos.

La hidroxizina tiene, asimismo, efectos antiespasmódicos y simpaticolíticos. Además tiene una baja afinidad para los receptores muscarínicos y una actividad analgésica leve.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La hidroxizina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Los picos máximos de concentración plasmática (C_{max}) se alcanzan aproximadamente dos horas después de la ingestión oral. Tras la administración oral de dosis únicas de 25 mg y 50 mg en adultos, las C_{max} son normalmente de 30 y 70 ng/ml, respectivamente. El porcentaje y extensión de la exposición a la hidroxizina es muy similar cuando se administra en comprimidos o en jarabe. Después de administraciones repetidas una vez al día, las concentraciones aumentan un 30 %. La biodisponibilidad oral de la hidroxizina con respecto a la administración intramuscular (IM) es de un 80 %. Después de administrar una dosis única de 50 mg por vía IM, la C_{max} suele ser de 65 ng/ml.

Distribución

La hidroxizina se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y generalmente se concentra más en los tejidos que en el plasma. El volumen aparente de distribución es de 7 a 16 l/kg en adultos. La hidroxizina penetra en la piel inmediatamente después de la administración por vía oral. Después de una administración única o múltiple, las concentraciones de hidroxizina en la piel son más elevadas que las concentraciones en suero.

La hidroxizina cruza la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria produciendo unas concentraciones más altas en el feto que en la madre.

Biotransformación

La hidroxizina se metaboliza ampliamente. La vía metabólica principal produce un metabolito carboxílico, la cetirizina (un 45 % de la dosis por vía oral). Este metabolito es un antagonista de los receptores H1 periféricos. También se han identificado otros metabolitos, incluyendo un metabolito *O*-desalquilado con una vida media plasmática de 59 horas.

Eliminación

La vida media de la hidroxizina en adultos es de aproximadamente unas 14 horas (rango: de 7 a 20 horas). El aclaramiento corporal total aparente calculado en estudios es de 13 ml/min/kg. Únicamente un 0,8 % de la dosis se elimina por orina de forma inalterada. El metabolito mayoritario, la cetirizina, se elimina principalmente por orina de forma inalterada (un 25 % y un 16 % de la hidroxizina administrada por vía oral y IM, respectivamente).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la hidroxizina se investigó en 9 pacientes sanos de edad avanzada ($69,5 \pm 3,7$ años) después de la administración de una dosis oral única de 0,7 mg/kg. La vida media de eliminación de la hidroxizina se prolongó hasta 29 horas y el volumen aparente de distribución se vio incrementado hasta 22,5 l/kg. Por todo ello se recomienda reducir la dosis diaria de hidroxizina en ancianos (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de la hidroxizina en 12 pacientes pediátricos ($6,1 \pm 4,6$ años; $22,0 \pm 12,0$ kg) después de la administración de una dosis oral única de 0,7 mg/kg. El aclaramiento plasmático aparente fue aproximadamente 2,5 veces el de los adultos. La vida media fue más corta que en los adultos. Fue aproximadamente de 4 horas en los pacientes de un año y de 11 horas en los pacientes de 14 años. La dosis deberá ajustarse en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática secundaria a cirrosis biliar primaria, el aclaramiento corporal total fue de aproximadamente un 66 % el de los sujetos normales. La vida media aumentó a 37 horas y las concentraciones plasmáticas del metabolito carboxílico, la cetirizina, fueron mayores que las observadas en pacientes jóvenes con una función hepática normal. En pacientes con insuficiencia hepática deberá reducirse la dosis diaria o la frecuencia de administración (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la hidroxizina se estudió en 8 pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina: 24 ± 7 ml/min). El grado de exposición (AUC) a la hidroxizina no se alteró de forma destacada mientras que el grado de exposición del metabolito carboxílico, la cetirizina, se vio

aumentado. Este metabolito no se elimina eficazmente por hemodiálisis. Para evitar una acumulación importante del metabolito cetirizina después de dosis múltiples de hidroxizina, la dosis diaria de hidroxizina deberá reducirse en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica realizados en roedores, perros y monos no han revelado ningún resultado alarmante. La dosis letal (DL_{50}) en ratas y ratones es de 690 y 550 mg/kg por vía oral respectivamente, mientras que por vía intravenosa es de 81 y 56 mg/kg.

Dosis orales únicas de 80 mg/kg y superiores administradas a perros provocaron signos de depresión, ataxia, convulsiones y temblores. En monos, dosis orales superiores a 50 mg/kg provocaron vómitos sin la aparición de otros síntomas hasta 400 mg/kg, mientras que dosis por vía intravenosa de 15 mg/kg causaron ataxia transitoria y convulsiones, recuperándose completamente durante los 5 minutos posteriores a la dosificación.

Inyecciones intraarteriales condujeron a lesiones tisulares locales importantes en conejos.

En fibras de Purkinje caninas aisladas, 3 μ M de hidroxizina aumentaron la duración del potencial de acción lo que sugirió que hubo una interacción con los canales de potasio implicados en la fase de repolarización. A una concentración mayor, de 30 μ M, se produjo un marcado descenso en la duración del potencial de acción lo que sugirió una posible interacción con las corrientes de calcio y/o sodio. Hidroxizina produjo inhibición de la corriente de potasio (I_{Kr}) en canales relacionados con el gen éter-a-go-go (hERG) humano expresados en células mamíferas, con un IC_{50} de 0,62 μ M, una concentración entre 10 y 60 veces superior a las concentraciones terapéuticas. Además, las concentraciones de hidroxizina requeridas para producir efectos sobre la electrofisiología cardíaca son de 10 a 100 veces superiores que las requeridas para bloquear los receptores H1 y 5-HT₂. En perros conscientes intactos monitorizados mediante telemetría, hidroxizina y sus enantiómeros produjeron perfiles cardiovasculares similares aunque hubo algunas diferencias menores. En un primer estudio telemétrico en perros, hidroxizina (21 mg/kg po) aumentó ligeramente la frecuencia cardíaca y acortó los intervalos PR y QT. No hubo efecto sobre los intervalos QRS y QTc, y por ello, a dosis terapéuticas normales, estos ligeros cambios no parecen tener importancia clínica. En un segundo estudio telemétrico en perros se observaron efectos similares sobre la frecuencia cardíaca y el intervalo PR, donde la ausencia de efectos de hidroxizina sobre el intervalo QTc se confirmó hasta una dosis oral única de 36 mg/kg.

En ratas, hidroxizina administrada durante 30 días fue bien tolerada a dosis de 20 mg/kg/día s.c., pero ocurrieron algunas muertes a dosis de 200 mg/kg/día por vía oral.

La toxicidad crónica se analizó en ratas con dosis orales de hasta 50 mg/día en 100 g de comida durante 24 semanas sin apreciarse ningún signo clínico o anomalía histopatológica. Dosis de 10 mg/kg/día durante 70 días redujeron la concentración y la viabilidad de los espermatozoides en ratas macho. En perros, dosis orales de hasta 20 mg/kg/día durante 6 meses no se asociaron a ningún cambio histopatológico.

Se determinó la teratogenia en roedores embarazados: malformaciones fetales y abortos fetales se asociaron a dosis por encima de 50 mg/kg de hidroxizina debido a la acumulación del metabolito norclorclizina. Las dosis teratogénicas son muchos más altas que las que se utilizan en los seres humanos con fines terapéuticos. El test Ames no mostró ninguna actividad mutagénica. Un estudio de linfoma en ratón mostró aumentos mínimos en mutaciones de baja magnitud en presencia de S9 a ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$. Esto estuvo cerca del nivel máximo de toxicidad de este estudio. Un estudio de inducción de micronúcleo en ratas fue negativo. Debido a que solo se observaron efectos mínimos en el estudio in vitro y el estudio in vivo fue negativo, se considera que hidroxizina no es mutagénica.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales con hidroxizina. Sin embargo, el fármaco no es mutagénico y no se ha asociado con ningún riesgo tumorigénico incrementado patente durante varias décadas de uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos con película:

Celulosa microcristalina PH 112

Estearato de magnesio

Lactosa anhidra

Opadry blanco OY 58900.

Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No se conocen incompatibilidades.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos son envasados en blisters termoformados de PVC/aluminio y PVC/PVDC-ALUMINIO

Este medicamento se presenta en envases de 25 y 50 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69

08970 Sant Joan Despí

Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2015