

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroxizina Bluefish 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido :

Cada comprimido recubierto con película de 25 mg contiene 55 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, con forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, de 10,0 mm x 40,0 mm con una ranura en ambos lados.

La ranura es solo para facilitar el fraccionamiento y la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la ansiedad en los adultos.

Tratamiento sintomático del prurito en adultos y niños ≥ 6 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Dado que el comprimido no puede ser dividido en dos dosis iguales, se deben de administrar otras dosis y formas farmacéuticas apropiadas que contengan hidroxizina, en caso de que se requiera una dosis que no se pueda alcanzar con estos comprimidos.

Adultos:

Para el tratamiento sintomático de la ansiedad:

50 mg al día, divididos en 3 dosis diarias, tomando la dosis mayor por la noche. En casos más graves, se pueden utilizar dosis de hasta 100 mg/día. La dosis máxima diaria es 100 mg al día.

El tratamiento farmacológico de la ansiedad siempre se debe utilizar como terapia adyuvante. En lo posible, el tratamiento debe iniciarse, supervisarse y suspenderse por el mismo médico.

Para el tratamiento sintomático del prurito:

La dosis inicial es de 25 mg por la noche (aproximadamente una hora antes de acostarse), luego, si es necesario, hasta 25 mg de 3-4 veces al día en total. La dosis diaria máxima es de 100 mg al día.

Niños \geq 6-17 años:

Para el tratamiento sintomático del prurito:

1 mg/kg/día hasta 2 mg/kg/día en dosis divididas (ver 5.2).

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

En niños \geq 40 kg, la dosis máxima diaria es 100 mg al día.

Ajuste de la dosis

La dosis debe ajustarse dentro del rango de dosis determinada de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se aconseja comenzar con la mitad de la dosis recomendada, debido a su acción prolongada. En el tratamiento de pacientes de edad avanzada se debe de elegir la dosis más baja posible. En pacientes de edad avanzada, la dosis máxima diaria es 50 mg/día (ver sección 4.4). Los resultados y la necesidad de tratamiento se deben evaluar de forma continua.

Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda precaución en 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.

Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis según las indicaciones. El efecto ansiolítico mediado por la hidroxizina puede verse afectado por la reducción de la dosis y esto debe evaluarse de forma individual.

Ajustes de dosis en pacientes adultos con función renal alterada:

Grupo	Tasa de filtración glomerular (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
Función renal levemente disminuida	60 - < 90	100%
Función renal moderadamente disminuida	30 - < 60	50%
Función renal gravemente disminuida	15 - < 30	25%
Enfermedad renal en fase terminal (ESRD)	< 15	25% 3 veces por semana

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, y se debe de considerar una reducción de la dosis.

Población pediátrica

Hidroxizina Bluefish no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 6 años, ya que pueden tener dificultades para tragar los comprimidos.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la hidroxizina en niños menores de 12 meses. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cetirizina, a otros derivados de la piperazina, aminofilina, etilendiamina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con porfiria
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes con prolongación del intervalo QT conocido ya sea congénito o adquirido.
- Pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT incluyendo una enfermedad cardiovascular conocida, alteraciones de equilibrio electrolítico significativo (hipopotasemia, hipomagnesemia), antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca, bradicardia significativa y uso concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Se debe suspender el tratamiento con hidroxizina si se presentan signos o síntomas que puedan estar asociados con arritmia cardíaca, y los pacientes deben buscar atención médica inmediata.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

La función hepática debe ser controlada en pacientes con insuficiencia hepática que reciben regularmente hidroxizina.

Pacientes con insuficiencia renal

Hidroxizina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa y la dosis debe ser reducida (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada, debido a una disminución de la eliminación de hidroxizina en esta población en comparación con los adultos y el mayor riesgo de reacciones adversas (por ejemplo, efectos anticolinérgicos) (ver secciones 4.2 y 4.8).

Si su utilización es necesaria, se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada debido a la prolongación del efecto (ver sección 4.2).

Otras advertencias y precauciones de empleo

Debido a sus potenciales efectos anticolinérgicos, hidroxizina se debe utilizar con precaución en pacientes que sufren de glaucoma, obstrucción del tracto urinario, disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia grave o demencia.

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

Los niños más pequeños son más susceptibles de desarrollar efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central (ver sección 4.8). Se han notificado con más frecuencia convulsiones en niños que en adultos.

Puede ser requerido un ajuste de la dosis si hidroxizina se utiliza concomitantemente con otros fármacos depresores del sistema nervioso central o fármacos con propiedades anticolinérgicas (ver sección 4.5)

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

El tratamiento debe interrumpirse al menos 5 días antes de realizar una prueba de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados de las pruebas (ver sección 4.5).

Se puede producir sequedad de boca con dosis altas, por lo que los pacientes deben de ser informados de este riesgo y mantener una buena higiene bucal y dental.

El médico prescriptor debe acordar con el paciente la duración prevista del tratamiento e informarle sobre las reacciones adversas iniciales.

Efectos cerebrovasculares

Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de efectos cerebrovasculares en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo con ciertos neurolépticos atípicos en pacientes con demencia. Se desconoce el mecanismo de base de este aumento del riesgo. No se puede descartar un aumento del riesgo con otros neurolépticos y en otras poblaciones de pacientes. Por lo tanto, la hidroxizina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para el accidente cerebrovascular.

Excipientes

Hidroxizina comprimidos recubiertos con película contiene lactosa (ver sección 6.1).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Hidroxizina comprimidos recubiertos contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 25 mg de comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 no recomendadas:

Betahistina y fármacos anticolinesterásicos

Hidroxizina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterásicos

Pruebas de alergia

El tratamiento debe interrumpirse al menos 5 días antes de las pruebas de alergia o de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados de las pruebas.

Inhibidores de la MAO

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

Asociaciones que requieren precauciones de uso:

Bradycardia y fármacos inductores de hipopotasemia

Se debe tener precaución con medicamentos con capacidad para producir hipopotasemia y bradicardia

Depresores del SNC

Se debe informar a los pacientes de que hidroxizina puede potenciar los efectos de los depresores del SNC o de principios activos que tienen propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.

Alcohol

El alcohol potencia los efectos de hidroxizina.

Adrenalina

La hidroxizina contrarresta la acción presora de la adrenalina (ver 4.9)

Fenitoína

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

Cimetidina

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 %

Sustratos de CYP2D6

La 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 farmacológicas con sustratos del CYP2D6:

- Beta-bloqueantes (metoprolol, propafenona, timolol)
- ISRS (fluoxetina, fluvoxamina)
- antidepresivos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, duloxetina, imipramina, paroxetina, venlafaxina)
- antipsicóticos (aripirazol, haloperidol, risperidona, tioridazina),
- codeína, dextrometorfano, flecainida, mexiletina, ondansetron, tamoxifeno, el tramadol.

UDP-glucuronil transferasa y citocromo P450

Es poco probable que la hidroxizina interfiera con el metabolismo de los fármacos que son sustratos del citocromo P450 2C9, 2C19 y 3A4 y UDP-glucuronil transferasas.

Inhibidores de CYP3A4/5

La hidroxizina se metaboliza por la alcohol deshidrogenasa y CYP3A4/5 por lo que se puede esperar un aumento de las concentraciones plasmáticas de hidroxizina cuando la hidroxizina se administra conjuntamente con principios activos que se conoce que son potentes inhibidores de estas enzimas. Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A4/5 son telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol y ciertos inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir y ejemplos de inhibidores potentes de la alcohol deshidrogenasa son disulfiram y metronidazol. No se espera interacción con sustratos del CYP3A4/5 e hidroxizina.

Diuréticos tiazídicos

Se debe evitar el uso simultáneo de principios activos que pueden causar alteraciones electrolíticas, como los diuréticos tiazídicos (hipopotasemia), ya que aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos fiables, o éstos son limitados, sobre el uso de hidroxizina en mujeres embarazadas. La hidroxizina cruza la barrera placentaria alcanzando una concentración fetal superior a la materna. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por ello, hidroxizina está contraindicada durante el embarazo

En neonatos cuyas madres recibieron hidroxizina al final del embarazo y/o el parto, se observaron las siguientes reacciones inmediatamente después del parto o al cabo de pocas horas de nacer: hipotonía, trastornos del movimiento incluyendo síntomas 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 puede afectar a la capacidad de reacción y de concentración. Los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad y prevenidos en contra de conducir un vehículo o manejar maquinaria. Debe evitarse el uso concomitante de hidroxizina con alcohol u otros fármacos sedantes, ya que agrava estos efectos.

4.8. Reacciones adversas

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

A Ensayos clínicos

Administración oral de hidroxizina:

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo en un porcentaje de al menos 1% de hidroxizina. Los ensayos incluyeron 735 pacientes que recibieron hidroxizina hasta 50 mg al día y 630 pacientes que recibieron placebo.

Reacciones adversas (PT)	% de Reacciones adversas de Hidroxizina	% de Reacciones adversas de Placebo
Somnolencia	13,74	2,70
Cefalea	1,63	1,90
Fatiga	1,36	0,63

Sequedad de boca	1,22	0,63
------------------	------	------

B Experiencia post-marketing

La siguiente tabla enumera, por clasificación órgano sistema y frecuencia, las reacciones adversas durante la comercialización del medicamento.

Las frecuencias se han estimado según las siguientes definiciones:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:

No conocida: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Rara: reacciones de hipersensibilidad

Muy rara: shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: agitación, confusión

Rara: desorientación, alucinaciones

No conocida: agresión, depresión, tics

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: sedación

Poco frecuente: mareo, insomnio, temblor

Rara: convulsiones, discinesia

No conocida: distonía, parestesia, síncope

Trastornos oculares:

Rara: alteraciones en la acomodación, visión borrosa

No conocida: crisis oculógira

Trastornos cardíacos:

Rara: paro cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular

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

Trastornos vasculares:

Rara: Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy rara: broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuente: náuseas

Rara: estreñimiento, vómitos

No conocida: diarrea

Trastornos hepatobiliares:

Rara: pruebas de la función hepática anormal

No conocida: hepatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Rara: prurito, eritema, erupción papular, urticaria, dermatitis

Muy rara: angioedema, aumento de la sudoración, exantema fijo medicamentoso, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
No conocida: enfermedades ampollares, por ejemplo necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo

Trastornos renales y urinarios:

Rara: retención urinaria
No conocida: disuria, enuresis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuente: malestar, pirexia
No conocida: astenia, edema

Exploraciones complementarias:

No conocida: aumento de peso

El tratamiento con neurolépticos puede causar la prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas. Durante el tratamiento con estos fármacos se han notificado casos de muerte súbita que pueden tener causas cardíacas (ver sección 4.4).

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

Toxicidad

La administración de 60-100 mg de hidroxizina a un niño de 2 años no dio lugar a intoxicación o produjo intoxicación leve, la administración de 300 mg de hidroxizina a un niño de 2 años dio lugar a una intoxicación grave. La administración de 1-1,5 g de hidroxizina a adultos dio lugar a una intoxicación leve. La administración de 1,5-2,5 g de hidroxizina a adultos dio lugar a una intoxicación moderada.

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosificación están principalmente asociados con fuertes efectos anticolinérgicos, 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. Podrían desembocar en coma profundo y colapso cardiorespiratorio. Relacionado con una sobredosis de neurolépticos se ha descrito prolongación del intervalo QT y arritmia grave con resultados de muerte.

Tratamiento

Está indicado el tratamiento sintomático y de soporte. Puede llevarse a cabo lavado gástrico con intubación endotraqueal si una cantidad clínicamente significativa del medicamento ha sido ingerido. Se debe considerar el carbón activado, pero hay pocos datos que respalden el efecto. El estado de las vías aéreas, la respiración y la circulación deberán controlarse muy estrechamente con registros continuos de ECG y debe estar disponible un suministro adecuado de oxígeno. Se mantendrá controlada la frecuencia cardíaca y la presión arterial hasta que el paciente ya no presente síntomas durante 24 horas. Es dudoso que la hemodiálisis o diálisis peritoneal tengan algún valor.

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.

Noradrenalina o metaraminol deben administrarse cuando existe una necesidad de un estimulante de la presión arterial.

La adrenalina no debe ser utilizada en el tratamiento de la intoxicación, ya que podría disminuir la presión arterial aún más.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, ansiolítico, derivados de difenilmetano, código ATC: N05BB01.

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 SNC

Efectos farmacodinámicos, eficacia clínica y seguridad

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 hidrocloreuro a dosis terapéuticas no aumenta la secreción o acidez gástricas y en la mayoría de los casos proporciona beneficios antiseoretos leves. 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 hidrocloreuro 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 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 mucha 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 30-45 minutos de administrar los comprimidos 5-10. La hidroxizina tiene, asimismo, efectos simpaticolíticos y antiespasmódicos. Además, tiene una baja afinidad para los receptores muscarínicos. Hidroxizina hidrocloreuro tiene una actividad analgésica leve.

Población pediátrica

Los efectos farmacocinéticos y antipruriginosos de hidroxizina hidrocloreuro se estudiaron en 12 niños (edad media $6,1 \pm 4,6$ años) con dermatitis atópica severa, a cada uno se le administró una dosis oral única de 0,7 mg/kg. El prurito se suprimió significativamente de 1 a 24 horas después de la administración de la dosis, con supresión mayor al 85% a partir de 2 a 12 horas. El efecto antipruriginoso potente persiste incluso cuando las concentraciones séricas de la sustancia activa son bajas (sólo el 10% de los niveles

máximos alcanzados). En los niños, los efectos biológicos de hidroxizina hidrocloreuro parecen ser mucho más prolongados de lo que podrían predecirse a partir de los valores de vida media.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La hidroxizina hidrocloreuro se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. La máxima concentración plasmática (C_{max}) se alcanzan aproximadamente 2 horas (t_{max}) después de la administración oral. Tras 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 hidrocloreuro 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 %.

Distribución

La hidroxizina hidrocloreuro se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y generalmente se concentra más en los tejidos que en el plasma. El volumen de distribución aparente es 7 a 16 l/kg en adultos. La hidroxizina hidrocloreuro 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.

Metabolismo o Biotransformación

La hidroxizina se metaboliza ampliamente. La formación del principal metabolito, la cetirizina, un metabolito de ácido carboxílico (aproximadamente 45% de la dosis oral), está mediada por la alcohol deshidrogenasa. Este metabolito es un antagonista de los receptores H₁ periféricos. Se han identificado otros metabolitos, incluyendo un metabolito N-desalquilado, y un metabolito O-desalquilado con una vida media plasmática de 59 horas. Estas rutas metabólicas están mediadas principalmente por el CYP3A4/5.

Eliminación

La vida media de la hidroxizina en adultos es de aproximadamente 14 horas (7-20 horas). La vida media de la cetirizina, el metabolito principal, en adultos es de aproximadamente 10 horas. El aclaramiento plasmático (CL/F) calculado en estudios después de una dosis oral, es 13 ml/min/kg. Sólo el 0,8% de la dosis se excreta en la orina de forma inalterada después de una dosis oral. La cetirizina se excreta principalmente por la orina de forma inalterada (25% de la dosis oral de hidroxizina hidrocloreuro).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de la hidroxizina en 12 pacientes pediátricos (6,1 ± 4,6 años; 22,0 ± 12,0 kg) después de la administración de una dosis oral única de 0,7 mg/kg. El aclaramiento plasmático oral por kg fue aproximadamente 2,5 veces mayor que en adultos. La vida media fue más corta que en adultos. Fue aproximadamente de 4 horas en niños de 1 año y de 11 horas en adolescentes de 14 años y va aumentando con la edad. 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 plasmático fue de aproximadamente un 66 % del de los sujetos normales. La vida media aumentó a 37 horas y las concentraciones plasmáticas del metabolito de ácido carboxílico, la cetirizina, fueron mayores que en pacientes jóvenes con una función hepática normal.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la hidroxizina se estudió en 8 pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina de 24 ± 7 ml/min). La exposición (AUC) a la hidroxizina hidrocloreuro no cambió de forma significativa, mientras que, para el metabolito de ácido carboxílico, la cetirizina, se vio aumentada en aproximadamente 5 veces. Este metabolito no se elimina eficazmente por hemodiálisis. Para evitar una acumulación importante del metabolito cetirizina después de dosis repetidas de hidroxizina hidrocloreuro, la dosis diaria de hidroxizina hidrocloreuro deberá reducirse en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales con hidroxizina.

En ratas y conejos, se han visto malformaciones fetales y abortos fetales con dosis de 50 mg/kg hidroxizina.

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 (IKr) en los canales de hERG expresados en células mamíferas, con un IC50 de 0,62 μ M, una concentración entre 10 y 60 veces superior a las concentraciones terapéuticas. Sin embargo, 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 controlados mediante telemetría, la hidroxizina y sus enantiómeros produjeron perfiles cardiovasculares similares, aunque hubo algunas diferencias menores. En un primer estudio telemétrico en perros, la hidroxizina (21 mg/kg oral) 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Talco
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa 5cPs
Macrogol 400

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster de PVC/PVdC-Alu

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Frasco de HDPE

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de 25 mg se presentan en blísteres de PVC/PVdC-Alu y en frascos de HDPE

Blísteres de PVC/PVdC-Alu con 20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 y 250 comprimidos.

Frasco de HDPE con tapón de polipropileno a prueba de niños, con revestimiento y gel de sílice desecante con 20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 comprimidos.

Frasco de HDPE con tapón de polipropileno con revestimiento y gel de sílice desecante con 250 comprimidos. Este envase es para dispensación de dosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80887

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

Mayo 2016/ Abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).