

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrací a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Vědecké závěry a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Hydroxyzin hydrochlorid je antihistaminikum první generace, které bylo poprvé registrováno v 50. letech 20. století a které je dostupné ve 24 členských státech EHP. Přípravky jsou registrovány na vnitrostátní úrovni jako léčivé přípravky pouze na lékařský předpis pro použití u řady indikací včetně léčby úzkostných poruch, kožních onemocnění (např. svědění, dermatitidy či kopřivky), k předoperační sedaci a k léčbě poruch spánku.

Příslušný maďarský orgán byl dne 7. března 2014 informován o nových údajích týkajících se možného rizika rozvoje prodloužení QT intervalu a/nebo vzniku tachykardií typu torsade de pointes po expozici hydroxyzinu. Příslušný maďarský orgán usoudil, že je v zájmu Unie předat podle článku 31 směrnice 2001/83/ES záležitost Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Výbor PRAC byl požádán, aby přezkoumal poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících hydroxyzin, zejména vzhledem k úvahám o jejich proarytmogenním potenciálu ve všech registrovaných indikacích a u všech cílových populací, a aby vydal doporučení ohledně toho, zda mají být u těchto rozhodnutí o registraci přijata regulační opatření. V kontextu tohoto přezkoumání výbor PRAC konzultoval otázky s pediatrickým výborem (PDCO) agentury EMA a skupinou odborníků na geriatrii (GEG).

V kontextu tohoto přezkoumání možného rizika rozvoje prodlouženého QT intervalu a tachykardií typu torsade de pointes po expozici hydroxyzinu výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje, včetně preklinických údajů, údajů o klinické účinnosti a bezpečnosti a údajů o bezpečnosti z období po uvedení přípravku na trh i vstupní údaje od výboru PDCO a skupiny GEG. Výbor PRAC usoudil, že údaje o účinnosti nezakládají důvod k novým obavám. Na základě dostupných neklinických údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že hydroxyzin může potenciálně blokovat kanály hERG a další typy srdečních kanálů, což může vést k potenciálnímu riziku prodloužení QT intervalu a příhod srdeční arytmie. Toto potenciální riziko bylo potvrzeno klinickými údaji i údaji z období po uvedení přípravku na trh, na jejichž základě byla také identifikována riziková populace, sestávající z pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, např. se srdečním onemocněním v anamnéze, souběžnou medikací spojenou s prodloužením QT intervalu a s elektrolytovými dysbalancemi. To je v souladu s konceptem repolarizační rezervy, který říká, že k vyčerpání repolarizační rezervy vedoucím k výskytu srdečních elektrofyziologických poruch je nutné souběžné působení více faktorů.

Riziko se mezi indikacemi neliší a na základě údajů z období po uvedení přípravku na trh nebyl pozorován efekt dávky, přestože preklinické údaje naznačují, že hydroxyzin má na hERG na dávce závislý inhibiční efekt. Výbor PRAC usoudil, že možné riziko prodloužení QT intervalu a tachykardií typu torsade de pointes může být v dostatečné míře minimalizováno prostřednictvím vhodných opatření k minimalizaci rizik zaměřených na zjištěné rizikové faktory a omezením používání hydroxyzinu, zejména u rizikových populací. Bylo zjištěno, že maximální denní dávka 100 mg je účinná a dobře snášená, a výbor PRAC proto na základě farmakokinetických údajů doporučil omezení maximální denní dávky u dospělých na 100 mg denně, s odpovídajícími změnami v pediatrické populaci a u starších osob. Výbor PRAC také doporučil, aby doba trvání léčby bylo co nejkratší. Výbor PRAC doporučil kontraindikaci hydroxyzinu u pacientů se známým získaným či vrozeným prodloužením QT intervalu i u pacientů se známým rizikovým faktorem prodloužení QT intervalu včetně známého kardiovaskulárního onemocnění, významných elektrolytových dysbalancí (hypokalemie, hypomagnezémie), rodinné anamnézy náhlého srdečního úmrtí, významné bradykardie, souběžného použití s dalšími léčivy, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a/nebo způsobují tachykardie typu torsade de pointes. Do informací o přípravku byly navíc zapracovány další změny, včetně revidovaného dávkování a upozornění, že použití u starších osob se nedoporučuje z důvodu anticholinergních účinků. Výbor PRAC také požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby rozeslali přímé sdělení pracovníkům ve zdravotnictví, zhodnotili účinnost opatření

k minimalizaci rizik a pokračovali i nadále v monitorování rizik prodloužení QT intervalu, tachykardií typu torsade de pointes, komorové arytmie, náhlého úmrtí a srdeční zástavy.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících hydroxyzin zůstává příznivý za předpokladu, že budou zapracovány odsouhlasené změny v informacích o přípravku a další opatření k minimalizaci rizik.

Vědecké závěry a zdůvodnění změny registrací

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES;
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje související s možným rizikem rozvoje prodloužení QT intervalu a/nebo tachykardií typu torsade de pointes po expozici hydroxyzinu, včetně preklinických údajů, údajů o klinické účinnosti a bezpečnosti a údajů o bezpečnosti z období po uvedení přípravku na trh, údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci i zpráv pediatrického výboru a skupiny odborníků na geriatrii;
- výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje o účinnosti nezakládají žádné nové obavy;
- výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje o bezpečnosti potvrzují možné riziko prodloužení QT intervalu spojené s použitím hydroxyzinu;
- výbor PRAC zvážil známé rizikové faktory prodloužení QT intervalu a dospěl k názoru, že možné riziko prodloužení QT intervalu může být v dostatečné míře minimalizováno omezením použití hydroxyzinu, zejména u rizikových populací pacientů;
- výbor PRAC odsouhlasil opatření včetně revize dávkování, kontraindikací u pacientů se známým získaným či vrozeným prodloužením QT intervalu a u pacientů se známým rizikovým faktorem prodloužení QT intervalu, upozornění, že použití u starších osob se nedoporučuje z důvodu anticholinergního účinku, a požadavku, aby držitelé rozhodnutí o registraci zhodnotili účinnost opatření k minimalizaci rizik;

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících hydroxyzin uvedených v příloze I zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku, další farmakovigilanční aktivity a další opatření k minimalizaci rizik.

Výbor PRAC proto doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující hydroxyzin uvedené v příloze I, přičemž příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III doporučení výboru PRAC.

2 – Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasila skupina CMDh s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Skupina CMDh ovšem usoudila, že ve znění navrženém pro souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci jsou nutné další změny, které zajistí dostatečné vodítko u doporučení ohledně maximální denní dávky u dětí a dospívajících nad 40 kg tělesné hmotnosti, ale mladších 18 let věku. Skupina CMDh konstatovala, že farmakokinetické údaje přezkoumané během postupu naznačují, že poločas hydroxyzinu zřejmě stoupá lineárně s věkem (poločas u dětí ve věku 12 měsíců je 4 hodiny oproti 11 hodinám u dětí ve věku 14 let, 14 hodinám u dospělých a 29 hodinám u starších osob). Protože u dětí s tělesnou hmotností pod 40 kg se doporučují 2 mg/kg/den, maximální denní dávka u této populace činí 80 mg za den. Protože tělesná hmotnost

40 kg je obecně považována za hmotnost 12letého dítěte, skupina CMDh usoudila, že na základě dostupných farmakokinetických údajů lze maximální denní dávku u dospělých 100 mg na den považovat za přiměřenou také u dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg. Skupina CMDh podle toho pozměnila informace o přípravku, přičemž znění bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku upravila na: „U dospělých a dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg je maximální denní dávka 100 mg na den“ a upřesnila znění doporučení u dětí do 40 kg hmotnosti. Znění bodu 3 příbalové informace bylo příslušným způsobem pozměněno.

Skupina CMDh dále odsouhlasila, že při zapracovávání odsouhlasených změn do informací o přípravku by držitelé rozhodnutí o registraci měli také příslušným způsobem revidovat bod dávkování a zařadit veškeré změny vycházející z revidovaného doporučení pro maximální denní dávku. Tyto změny by měly být předloženy v rámci změny typu IB.

U přípravků s pediatrickou lékovou formou (sirupů či perorálních roztoků) je nutné zvážit přiložení vhodného odměrného prostředku.

Dohoda koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC souhlasí s celkovými vědeckými závěry výboru PRAC a souhlasí s tím, že by rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících hydroxyzin měla být pozměněna.