

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse samt detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering)

Videnskabelige konklusioner og detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Hydroxyzinhydrochlorid er et 1. generations antihistamin, der først blev godkendt i 1950'erne og er på markedet i 24 EØS-medlemsstater. Produkterne er nationalt godkendt som receptpligtige lægemidler til en række indikationer, herunder bl.a. behandling af angstlidelser, hudlidelser (såsom pruritus, dermatitis eller urticaria), præoperativ sedation og behandling af søvnforstyrrelser.

Den 7. marts 2014 blev de ungarske kompetente myndigheder underrettet om nye data vedrørende den potentielle risiko for forlænget QT-interval og/eller torsade de pointes efter eksponering for hydroxyzin. De ungarske kompetente myndigheder fandt det i EU's interesse at indbringe sagen for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. PRAC blev anmodet om at gennemgå benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende hydroxyzin, herunder deres arytmogene potentiale, for alle de godkendte indikationer og målpopulationer, og at fremsætte anbefalinger om, hvorvidt der bør træffes myndighedsforanstaltninger over for markedsføringstilladelserne. Ved gennemgangen rådførte PRAC sig med EMA's pædiatriske udvalg og den geriatriske ekspertgruppe.

PRAC gennemgik alle foreliggende data, herunder prækliniske data, data vedrørende klinisk virkning og sikkerhed, sikkerhedsdata efter markedsføring samt input fra det pædiatriske udvalg og den geriatriske ekspertgruppe, som led i gennemgangen af den potentielle risiko for forlænget QT-interval og torsade de pointes efter eksponering for hydroxyzin. PRAC fandt, at dataene vedrørende virkning ikke gav anledning til nye betænkeligheder. Af de foreliggende ikke-kliniske data konkluderede PRAC, at hydroxyzin har potentiale for at blokere hERG-kanaler og andre kardiale kanal typer, hvilket medfører potentiel risiko for forlænget QT-interval og kardiale arytmi hændelser. Denne potentielle risiko bekræftedes af kliniske data og data efter markedsføring, som ligeledes viste, at den udsatte gruppe var patienter med risikofaktorer for forlænget QT-interval såsom hjertesygdom i anamnesen, sideløbende behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, og elektrolytforstyrrelser. Dette er på linje med begrebet repolariseringsreserve, som indebærer, at der kræves medvirken af flere forskellige faktorer for at opbruge repolariseringsreserven, hvilket bevirker kardiale elektrofysiologiske forstyrrelser.

Risikoen var den samme for forskellige indikationer, og der kunne ikke udledes dosisvirkning af data efter markedsføring, skønt de prækliniske data tyder på en dosisafhængig hERG-hæmmende virkning af hydroxyzin. PRAC fandt, at den potentielle risiko for forlænget QT-interval og torsade de pointes kan minimeres tilstrækkeligt ved passende risikominimeringsforanstaltninger, der er målrettet mod de påviste risikofaktorer, samt ved begrænsninger i anvendelsen af hydroxyzin, navnlig hos de udsatte patientgrupper. Den maksimale dagsdosis på 100 mg blev fundet at være effektiv og veltolereret, hvorfor PRAC anbefalede at begrænse den maksimale dagsdosis for voksne til 100 mg og foretage tilsvarende ændringer for den pædiatriske population og for ældre på grundlag af farmakokinetiske data. PRAC anbefalede desuden, at behandlingsvarigheden er kortest mulig. PRAC anbefalede, at hydroxyzin skal være kontraindiceret ved kendt erhvervet eller medfødt forlænget QT-interval og ved kendte risikofaktorer for forlænget QT-interval, herunder kendt kardiovaskulær sygdom, nævneværdige elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi), familiær anamnese med pludselig hjertedød, nævneværdig bradykardi og samtidig anvendelse af andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet og/eller fremkalde torsade de pointes. Desuden blev der foretaget yderligere ændringer af produktinformationen, herunder revision af doseringen og indsættelse af en advarsel, der fraråder anvendelse hos ældre pga. de antikolinerge virkninger. PRAC anmodede derudover markedsføringstilladelsesindehaverne om at udsende en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC), vurdere effektiviteten af

risikominimeringsforanstaltningerne og fortsat overvåge risiciene for forlænget QT-interval, torsade de pointes, ventrikulær arytmi, pludselig død og hjertestop.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende hydroxyzin fortsat er positivt, forudsat at de vedtagne ændringer af produktinformationen og supplerende risikominimeringsforanstaltninger gennemføres.

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af markedsføringstilladelserne

ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) gennemgik proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF,
- PRAC gennemgik alle foreliggende data vedrørende den potentielle risiko for forlænget QT-interval og/eller torsade de pointes efter eksponering for hydroxyzin, herunder prækliniske data, data vedrørende klinisk virkning og sikkerhed samt sikkerhedsdata efter markedsføring, data indsendt af markedsføringstilladelsesindehaverne samt rapporter fra det pædiatriske udvalg og den geriatriske ekspertgruppe,
- PRAC fandt, at de foreliggende data vedrørende virkning ikke gav anledning til nye betænkeligheder,
- PRAC fandt, at de foreliggende data bekræfter den potentielle risiko for forlænget QT-interval ved anvendelse af hydroxyzin,
- PRAC gennemgik de kendte risikofaktorer for forlænget QT-interval og er af den opfattelse, at den potentielle risiko for forlænget QT-interval kan minimeres tilstrækkeligt ved at begrænse anvendelsen af hydroxyzin, navnlig hos udsatte patientpopulationer,
- PRAC vedtog foranstaltninger bestående i revision af doseringen, kontraindikation ved kendt erhvervet eller medfødt forlænget QT-interval og ved kendte risikofaktorer for forlænget QT-interval, en advarsel, der fraråder anvendelse hos ældre pga. den antikolinerge virkning, og en anmodning om, at markedsføringstilladelsesindehaverne vurderer effektiviteten af risikominimeringsforanstaltningerne,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for de i bilag I nævnte lægemidler indeholdende hydroxyzin fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen, supplerende lægemiddelovervågning og supplerende risikominimeringsforanstaltninger,

anbefaler PRAC ændring af markedsføringstilladelsen for de lægemidler, der er omhandlet i bilag 1, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's udtalelse.

2 – Detaljeret videnskabelig begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker) sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen. CMDh fandt det imidlertid nødvendigt med yderligere ændringer af den foreslåede ordlyd af produktresuméet og indlægssedlen med henblik på passende vejledning om anbefalingen om maksimal dagsdosis til børn og unge med legemsvægt over 40 kg og alder under 18 år. CMDh bemærkede, at de ved proceduren gennemgåede farmakokinetiske data viser, at halveringstiden for hydroxyzin synes at tiltage lineært med alderen (halveringstiden hos børn på 12 måneder er 4 timer, sammenholdt med 11 timer hos børn på 14 år, 14 timer hos voksne og 29 timer hos ældre). Da den anbefalede dosis til børn med en legemsvægt på under 40 kg er 2 mg/kg/dag, er den maksimale dagsdosis

hos denne population 80 mg. Da 40 kg sædvanligvis anses for at svare til vægten af et barn på 12 år, fandt CMDh ud fra de foreliggende farmakokinetiske data, at den maksimale dagsdosis på 100 mg til voksne også måtte anses for passende for børn på over 40 kg. CMDh ændrede produktinformationen i henhold hertil ved revision af ordlyden af produktresuméets punkt 4.2 som følger: *"Hos voksne og børn med en legemsvægt på over 40 kg er den maksimale daglige dosis 100 mg"* med præcisering af ordlyden af anbefalingerne for børn, der vejer op til 40 kg. Ordlyden af indlægssedlens afsnit 3 blev ændret tilsvarende.

Desuden vedtog CMDh, at markedsføringstilladelsesindehaverne som led i de vedtagne ændringer af produktinformationen også skulle revidere doseringsafsnittet svarende til de reviderede anbefalinger for maksimal dagsdosis. Disse ændringer bør forelægges som en type IB-ændringsansøgning.

Produkter med en pædiatrisk formulering (sirup eller oral opløsning) skal være forsynet med passende doseringsanordning.

CMDh-aftale

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig PRAC's overordnede videnskabelige konklusioner og er af den opfattelse, at markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende hydroxyzin bør ændres.