

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Hydroxyzinhydrochlorid ist ein Antihistamin der ersten Generation, das in den 1950er Jahren zugelassen wurde und in 24 Mitgliedstaaten des EWR erhältlich ist. Die Arzneimittel sind auf nationaler Ebene als verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Anwendung bei einer Reihe von Anwendungsgebieten zugelassen, einschließlich der Behandlung von Angststörungen und Hauterkrankungen (wie etwa Pruritus, Dermatitis oder Urtikaria) sowie zur präoperativen Sedierung und zur Behandlung von Schlafstörungen.

Am 7. März 2014 wurde die zuständige ungarische Behörde über neue Daten zum potenziellen Risiko für das Auftreten einer Verlängerung des QT-Intervalls und/oder von Torsades de Pointes nach der Exposition gegenüber Hydroxyzin informiert. Die zuständige ungarische Behörde war der Auffassung, dass es im Interesse der Union ist, die Angelegenheit gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG an den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) zu übergeben. Der PRAC wurde aufgefordert, das Nutzen-Risiko-Verhältnis hydroxyzinhaltiger Arzneimittel zu überprüfen, insbesondere unter Berücksichtigung ihres proarrhythmogenen Potenzials bei allen zugelassenen Anwendungsgebieten und Zielpopulationen, und eine Empfehlung dazu abzugeben, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen regulatorischen Maßnahmen unterliegen sollten. Im Rahmen der Überprüfung konsultierte der PRAC den Pädiatrieausschuss (PDCO) und die Expertengruppe Geriatrie (GEG) der EMA.

Der PRAC prüfte im Rahmen seiner Überprüfung des potenziellen Risikos für das Auftreten einer Verlängerung des QT-Intervalls und von Torsades de Pointes nach der Exposition gegenüber Hydroxyzin alle verfügbaren Daten, einschließlich präklinischer Daten, klinischer Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie Sicherheitsdaten aus der Zeit nach der Markteinführung, sowie die Beiträge des PDCO und der GEG. Der PRAC war der Ansicht, dass die Wirksamkeitsdaten keinen Anlass zu neuen Bedenken geben. Auf Grundlage der verfügbaren nicht-klinischen Daten schlussfolgerte der PRAC, dass Hydroxyzin das Potenzial zur Blockierung von hERG-Kanälen und anderen Arten von Herzkanälen besitzt, was zu einem potenziellen Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls und kardiale Arrhythmieereignisse führen kann. Dieses potenzielle Risiko wurde durch klinische Daten und Daten aus der Zeit nach der Markteinführung bestätigt, die auch die gefährdete Population als Patienten mit Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls identifizierten, wie etwa kardiale Ereignisse in der Anamnese, gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert sind, sowie ein Elektrolytungleichgewicht. Dies steht im Einklang mit dem Konzept der Repolarisationsreserve, das besagt, dass das gleichzeitige Auftreten mehrerer Faktoren für die Erschöpfung der Repolarisationsreserve erforderlich ist, was schließlich den Weg für das Auftreten kardialer elektrophysiologischer Störungen öffnet.

Das Risiko unterschied sich bei den verschiedenen Anwendungsgebieten nicht und es konnte auf Grundlage der Daten aus der Zeit nach der Markteinführung keine Dosiswirkung beobachtet werden, obwohl die präklinischen Daten darauf hindeuteten, dass Hydroxyzin eine dosisabhängige Hemmwirkung auf hERG-Kanäle hat. Der PRAC war der Auffassung, dass das potenzielle Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls und von Torsades de Pointes in der spezifischen gefährdeten Population mithilfe angemessener Maßnahmen zur Risikominimierung, die auf die identifizierten Risikofaktoren abzielen und eine Beschränkung der Anwendung von Hydroxyzin beinhalten, adäquat minimiert werden kann. Eine tägliche Höchstdosis von 100 mg wurde als wirksam und gut verträglich befunden, weshalb der PRAC eine Beschränkung der Tageshöchstdosis auf 100 mg pro Tag bei Erwachsenen und auf Grundlage der pharmakokinetischen Daten entsprechende Änderungen für pädiatrische Patienten und ältere Menschen empfahl. Der PRAC empfahl auch, dass die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein sollte. Der PRAC empfahl, dass Hydroxyzin bei folgenden Patienten kontraindiziert sein sollte: Patienten mit einer bekannten erworbenen oder

angeborenen Verlängerung des QT-Intervalls sowie bei Patienten mit einem bekannten Risikofaktor für eine Verlängerung des QT-Intervalls, einschließlich bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, signifikanten Elektrolytungleichgewichts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), plötzlichen Herztods in der Familienanamnese, signifikanter Bradykardie, gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern und/oder Torsades de Pointes induzieren. Darüber hinaus wurden weitere Änderungen an den Produktinformationen eingeführt, einschließlich der Überarbeitung der Dosierung und der Aufnahme eines Warnhinweises, dass die Anwendung bei älteren Menschen aufgrund der anticholinergen Wirkung nicht empfohlen wird. Der PRAC forderte zudem die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dazu auf, einen Rote-Hand-Brief in Umlauf zu bringen, die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu beurteilen und die Risiken für eine Verlängerung des QT-Intervalls, Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlichen Tod und Herzstillstand weiter zu überwachen.

Der PRAC schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis hydroxyzinhaltiger Arzneimittel weiterhin positiv ist, sofern die vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen und die zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung umgesetzt werden.

Gesamtschlussfolgerung und Begründung für die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der verfügbaren Daten in Bezug auf das potenzielle Risiko für das Auftreten einer Verlängerung des QT-Intervalls und/oder Torsades de Pointes nach der Exposition gegenüber Hydroxyzin, einschließlich präklinischer Daten, klinischer Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie Sicherheitsdaten aus der Zeit nach der Markteinführung, der Darlegungen der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sowie der Berichte des Pädiatrieausschusses und der Expertengruppe Geriatrie.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten keinen Anlass zu neuen Bedenken geben.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Sicherheitsdaten das potenzielle Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls im Zusammenhang mit der Anwendung von Hydroxyzin bestätigen.
- Der PRAC berücksichtigte die bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls und war der Ansicht, dass das potenzielle Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls durch die Beschränkung der Anwendung von Hydroxyzin, insbesondere in den gefährdeten Populationen, adäquat minimiert werden kann.
- Der PRAC vereinbarte Maßnahmen, einschließlich einer Überarbeitung der Dosierung, der Einführung von Gegenanzeigen bei Patienten mit einer bekannten erworbenen oder angeborenen Verlängerung des QT-Intervalls und bei Patienten mit einem Risikofaktor für eine Verlängerung des QT-Intervalls, eines Warnhinweises, dass die Anwendung bei älteren Menschen aufgrund der anticholinergen Wirkung nicht empfohlen wird, und eines Ersuchens der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen um eine Beurteilung der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung -

schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der hydroxyzinhaltigen Arzneimittel, die in Anhang I aufgeführt sind, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung, weiterhin positiv ist.

Der PRAC empfahl daher die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I genannten Arzneimittel, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind.

2 – Detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh im Großen und Ganzen den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung zu. Allerdings war die CMDh der Ansicht, dass zusätzliche Änderungen am vorgeschlagenen Wortlaut der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage erforderlich sind, um eine angemessene Leitlinie für die Empfehlung bezüglich der täglichen Höchstdosis bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht über 40 kg, aber unter 18 Jahren zu liefern. Die CMDh stellte fest, dass die pharmakokinetischen Daten, die während des Verfahrens überprüft wurden, darauf hinweisen, dass die Halbwertszeit von Hydroxyzin anscheinend einen linearen Anstieg mit dem Alter aufweist (die Halbwertszeit bei 12 Monate alten Kindern beträgt 4 Stunden, verglichen mit 11 Stunden bei 14 Jahre alten Kindern, 14 Stunden bei Erwachsenen und 29 Stunden bei älteren Menschen). Da die Empfehlung für Kinder mit einem Gewicht unter 40 kg 2 mg/kg/Tag beträgt, ist die tägliche Höchstdosis in dieser Population 80 mg pro Tag. Da 40 kg im Allgemeinen als Gewicht für ein 12 Jahre altes Kind gilt, war die CMDh der Auffassung, dass die tägliche Höchstdosis für Erwachsene von 100 mg auf Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten auch für Kinder mit einem Gewicht über 40 kg als angemessen erachtet werden sollte. Die CMDh änderte die Produktinformationen entsprechend, indem sie den Wortlaut von Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wie folgt überarbeitete: *„Bei Erwachsenen und Kindern mit einem Gewicht über 40 kg beträgt die Tageshöchstdosis 100 mg pro Tag“*. Sie machte den Wortlaut der Empfehlung bei Kindern mit einem Gewicht bis 40 kg deutlicher. Der Wortlaut von Abschnitt 3 der Packungsbeilage wurde entsprechend geändert.

Darüber hinaus kam die CMDh überein, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bei der Umsetzung der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen auch den Abschnitt zur Dosierung entsprechend ändern müssen, um alle aus den überarbeiteten Empfehlungen zur täglichen Höchstdosis folgenden Änderungen aufzunehmen. Diese Änderungen sollten im Zuge einer Typ-IB-Änderung eingereicht werden.

Bei Arzneimitteln mit einer pädiatrischen Formulierung (Sirup oder Lösung zum Einnehmen) sollte beachtet werden, dass ein entsprechendes Messinstrument bereitsteht.

Vereinbarung der CMDh

Nach Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC im Großen und Ganzen zu und kam überein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von hydroxyzinhaltigen Arzneimitteln geändert werden sollten.