

Dodatak II

**Znanstveni zaključci i razlozi za promjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet i detaljno pojašnjenje razlika u odnosu na preporuku
PRAC-a**

Znanstveni zaključci i detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Hidroksizin hidroklorid je prva generacija antihistamina koji su prvo odobreni 1950.-ih i dostupni su u 24 države članice EGP-a. Lijekovi su nacionalno odobreni kao lijekovi koji se izdaju samo na liječnički recept, za primjenu u nizu indikacija uključujući i liječenje anksioznih poremećaja, stanja kože (poput pruritusa, dermatitisa ili urtikarije) za preoperativnu sedaciju i za liječenje poremećaja spavanja.

Dana 07. ožujka 2014., mađarsko nadležno tijelo obaviješteno je o novim podacima o potencijalnom riziku od razvoja produljenja QT intervala i/ili Torsades de Pointes nakon izlaganja hidroksizinu. Mađarsko nadležno tijelo zaključilo je kako je u interesu Unije da se predmet uputi Odboru za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ. Od PRAC-a je zatraženo da pregleda omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže hidroksizin, a posebice razmatrajući njihov pro-aritmogeni potencijal u svim odobrenim indikacijama i ciljnim populacijama, te da iznese svoje preporuke vezane uz potrebu poduzimanja regulatornih mjera s obzirom na odobrenja za stavljanje lijeka u promet. U kontekstu pregleda, PRAC je savjetovao Pedijatrijski odbor (PDCO) pri EMA-i i gerijatrijsku stručnu grupu (GEG).

PRAC je pregledao sve dostupne podatke, uključujući i predkliničke podatke, podatke o kliničkoj djelotvornosti i sigurnoj primjeni, kao i podatke o sigurnoj primjeni nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te mišljenja PDCO-a i GEG-a, u kontekstu njihovog pregleda potencijalnog rizika od razvoja prolongacije QT intervala i Torsades de Pointes nakon izlaganja hidroksizinu. PRAC je zaključio da podaci o djelotvornosti ne uzrokuju zabrinutost. Na temelju dostupnih nekliničkih podataka, PRAC je zaključio da hidroksizin ima potencijal za inhibiranje hERG kanala i drugih tipova srčanih kanala, što rezultira potencijalnim rizikom od prolongacije QT intervala i događaja srčane aritmije. Potencijalan rizik potvrđen je kliničkim podacima i podacima nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, koji su također identificirali da se populacija izložena riziku sastoji od bolesnika s faktorima rizika za prolongaciju QT intervala, poput medicinske povijesti srčanih problema, istovremen unos lijekova povezanih s prolongacijom QT intervala i neravnoteža elektrolita. Ovo je u skladu s konceptom repolarizacijske rezerve, koji predlaže da je potrebno istovremeno djelovanje višestrukih faktora kako bi se iscrpila repolarizacijska rezerva, čime se otvara mogućnost za nastupanje srčanih elektrofizioloških poremećaja.

Rizik se nije razlikovao između indikacija, a djelovanje bez doze nije bilo uočeno na temelju podataka nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, usprkos tome što pred-klinički podaci ukazuju da hidroksizin ima inhibirajuće djelovanje na hERG koje je ovisno o dozi. PRAC je zaključio da se potencijalan rizik od prolongacije QT intervala i Torsades de Pointes može primjereno smanjiti putem odgovarajućih mjera za smanjivanje rizika usmjerenih na identificiranje faktora rizika i ograničavanje primjene hidroksizina, posebice u populacija izloženih riziku. Utvrđeno je da je maksimalna dnevna doza od 100 mg djelotvorna te da se dobro podnosi, pa je stoga PRAC preporučio ograničavanje dnevne doze na 100 mg na dan u odraslih osoba, uz odgovarajuće izmjene u pedijatrijskoj i starijoj populaciji, na temelju farmakokinetičkih podataka. PRAC je također preporučio da trajanje terapije bude što je kraće moguće. PRAC je preporučio da se hidroksizin treba kontraindicirati u bolesnika s poznatom stečenom ili nasljednom prolongacijom QT intervala kao i u bolesnika s poznatim faktorom rizika od prolongacije QT intervala, uključujući poznatu kardiovaskularnu bolest, značajnu neravnotežu elektrolita (hipokalemija, hipomagnetemija), obiteljskom anamnezom iznenadne srčane smrti, značajnom bradikardijom, istovremenom primjenom s drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval i/ili smanjuju Torsades de Pointes. Nadalje, implementirane su dodatne promjene u informacije o proizvodu, uključujući reviziju doziranja i upozorenje da se primjena u starijih osoba ne preporuča uslijed antikolinergijskog djelovanja. PRAC je također zatražio od nositelja odobrenja "izravnu

komunikaciju sa zdravstvenim djelatnikom" (DHPC), ocjenu djelotvornosti mjera za smanjivanje rizika i nastavak praćenja rizika prolongacije QT intervala, Torsades de Pointes, ventrikularne aritmije, iznenadne smrti i srčanog zastoja.

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže hidroksizin ostaje pozitivan ukoliko se primjene usuglašene promjene informacija o proizvodu i dodatnih mjera za smanjivanje rizika.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- je Odbor za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) razmotrilo postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ;
- je PRAC pregledao ukupnost dostupnih podataka s obzirom na potencijalni rizik od razvoja prolongacije QT intervala i/ili Torsades de Pointes nakon izlaganja hidroksizinu, uključujući predkliničke podatke, podatke o kliničkoj sigurnosti i podatke o sigurnoj primjeni kao i podatke o sigurnoj primjeni nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, podneske nositelja odobrenja kao i izvješća Pedijatrijskog odbora i Gerijatrijske stručne grupe;
- je PRAC zaključio kako dostupni podaci o sigurnoj primjeni nisu uzrokovali nove osnove za zabrinutost;
- je PRAC zaključio da dostupni podaci o sigurnoj primjeni potvrđuju potencijalan rizik od prolongacije QT intervala povezanog s primjenom hidroksizina;
- je PRAC razmotrio poznate čimbenike rizika za prolongaciju QT intervala te da je bio mišljenja da potencijalan rizik za prolongaciju QT intervala može biti primjereno smanjen ograničavanjem primjene hidroksizina, posebice u populacije bolesnika izloženih riziku;
- je PRAC suglasan s mjerama uključujući reviziju doziranja, kontraindikacije u bolesnika s poznatom stečenom ili nasljednom prolongacijom QT intervala i bolesnika s poznatim čimbenikom rizika za prolongaciju QT intervala, upozorenje da se primjena u starijih osoba ne preporuča uslijed antikolinergskog djelovanja i zahtjevom da nositelji odobrenja ocjene djelovanje mjera za smanjivanje rizika.

PRAC je posljedično zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže hidroksizin identificiran u Prilogu I. ostao povoljan te da je podložan usuglašenim promjenama u informacijama o lijekovima i dodatnim farmakovigilancijskim radnjama kao i dodatnim mjerama za smanjivanje rizika.

Stoga PRAC preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova navedene u Prilogu I. te za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III. preporuke PRAC-a.

2 - Detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh se složio s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. No, CMDh je zaključio da su potrebne dodatne promjene u tekstu predloženom za sažetak opisa svojstava lijeka (SPC) i uputu o lijeku kako bi se osigurala odgovarajuća smjernica o preporukama u vezi s maksimalnom dnevnom dozom u djece i adolescenata težih od 40 kg tjelesne težine, no mlađih od 18 godina. CMDh je zaključio da farmakokinetički podaci pregledani tijekom postupka ukazuju kako se čini da poluvijek hidroksina pokazuje linearno povećanje u odnosu na starost bolesnika (poluvijek u djece u dobi od 12 mjeseci iznosi 4 sata, u usporedbi s 11 sati u djece u dobi od 14 godina, 14 sati u odraslih osoba i 29 sati u

starijih osoba). Preporuka za djecu s tjelesnom težinom manjom od 40 kg je 2 mg/kg/danu, a maksimalna dnevna doza u ovoj populaciji iznosi 80 mg po danu. Budući da se tjelesna težina od 40 kg smatra prosječnom tjelesnom težinom u djece u dobi od 12 godina, CMDh zaključio je na temelju dostupnih farmakokinetičkih podataka da bi maksimalna dnevna doza koja iznosi 100 mg po danu bila također primjerena za djecu težu od 40 kg. CMDh je sukladno tomu dopunio informacije o proizvodu, revidirajući dio 4.2. SPC-a kako slijedi: *“U odraslih i djece tjelesne težine veće od 40 kg, maksimalna dnevna doza iznosi 100 mg na dan”* i pojašnjenje teksta preporuke za djecu do 40 kg tjelesne težine. Tekst djela 3. upute o lijeku izmijenjen je sukladno tome.

Nadalje, CMDh suglasan je da prilikom provedbe dogovorenih promjena u informacijama o proizvodu nositelji odobrenja trebaju također primjereno revidirati dio o doziranju kako bi uveli izmjene posljedično preporukama za revidiranu maksimalnu dnevnu dozu. Ove izmjene treba dostaviti u sklopu izmjene tipa IB.

Za proizvode s pedijatrijskom formulacijom (sirup ili oralna otopina), treba razmotriti potrebu isporuke odgovarajućeg mjernog pomagala.

Sporazum CMDh-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a, CMDh suglasan je sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima PRAC-a i donio je zaključak da odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže hidroksizin treba izmijeniti.