

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w podstawach naukowych w stosunku do zalecenia PRAC

Wnioski naukowe oraz szczegółowe wyjaśnienie CHMP podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Chlorowodorek hydroksyzyny jest lekiem przeciwhistaminowym pierwszej generacji dopuszczonym do obrotu w latach 50. XX wieku, dostępnym w 24 państwach członkowskich EOG. Produkty zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych jako leki wydawane wyłącznie z przepisu lekarza do stosowania w wielu wskazaniach, w tym w leczeniu zaburzeń lękowych i chorób skóry (takich jak świąd, zapalenie skóry czy pokrzywka), w sedacji przedoperacyjnej i w leczeniu zaburzeń snu.

W dniu 7 marca 2014 r. właściwy węgierski organ krajowy został poinformowany o istnieniu nowych danych dotyczących potencjalnego ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT i/lub częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes w wyniku narażenia na hydroksyzynę. Właściwy organ węgierski uznał, że w interesie Unii leży skierowanie sprawy do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Zwrócono się do PRAC o ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających hydroksyzynę, w szczególności biorąc pod uwagę ich potencjał proarytmogenny, we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach i populacjach docelowych, a także o wydanie zalecenia dotyczącego podjęcia ewentualnych działań nadzorczych dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W kontekście ponownej oceny PRAC przeprowadził konsultacje z Komitetem Pediatrycznym EMA (PDCO) i Grupą Ekspertów Geriatrycznych (GEG).

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych, w tym danych przedklinicznych, danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oraz danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych po wprowadzeniu produktów do obrotu, a także opinii PDCO i GEG pod kątem oceny potencjalnego ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT i częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes w wyniku narażenia na hydroksyzynę. PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności nie wzbudzają żadnych nowych obaw. Na podstawie dostępnych danych nieklinicznych PRAC stwierdził, że hydroksyzyna wykazuje potencjał do blokowania kanałów hERG i innych typów kanałów w komórkach serca, co stwarza potencjalne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT i zdarzeń arytmii serca. To potencjalne ryzyko zostało potwierdzone danymi klinicznymi i danymi uzyskanymi po wprowadzeniu produktów do obrotu, w których jako zagrożoną rozpoznano populację pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takimi jak choroby serca w wywiadzie, jednoczesne stosowanie leków związanych z wydłużeniem odstępu QT i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Jest to zgodne z koncepcją rezerwy repolaryzacji, która zakłada, że do zużycia rezerwy repolaryzacji jest wymagane jednoczesne działanie kilku czynników, które umożliwia wystąpienie zaburzeń elektrofizycznych serca.

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały różnic w poziomie ryzyka pomiędzy wskazaniami ani nie zaobserwowano wpływu wysokości dawki, pomimo danych przedklinicznych sugerujących, że hydroksyzyna wykazuje działanie hamujące na kanały hERG zależne od wysokości dawki. PRAC uznał, że potencjalne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT i częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes może zostać w wystarczającym stopniu zmniejszone za pomocą odpowiednich działań służących zminimalizowaniu ryzyka skierowanych na rozpoznane czynniki ryzyka oraz ograniczenia stosowania hydroksyzyny, w szczególności w zagrożonej populacji. Wykazano, że maksymalna dawka dobową wynosząca 100 mg jest skuteczna i dobrze tolerowana. W związku z tym PRAC zalecił ograniczenie maksymalnej dawki dobowej do 100 mg na dobę u osób dorosłych, wraz z wprowadzeniem odpowiednich zmian w odniesieniu do dzieci i osób starszych na podstawie danych farmakokinetycznych. PRAC zalecił również najkrótszy możliwy czas leczenia. PRAC zalecił przeciwwskazanie stosowania hydroksyzyny u pacjentów ze znanym wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT oraz pacjentów ze znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT, w tym z rozpoznaną chorobą układu krążenia, istotnymi

zaburzeniami równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), nagłą śmiercią sercową w wywiadzie rodzinnym, istotną bradykardią, a także jednoczesnym stosowaniem innych leków wydłużających odstępek QT i/lub wywołujących częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes. Dodatkowo wprowadzono dalsze zmiany do informacji o produkcie obejmujące poprawki dotyczące dawkowania i ostrzeżenie, że nie zaleca się stosowania leku u osób starszych z uwagi na jego działanie antycholinergiczne. PRAC zwrócił się również do podmiotów odpowiedzialnych o rozesłanie pisma do personelu medycznego (DHPC), dokonanie oceny skuteczności działań służących zminimalizowaniu ryzyka i dalsze kontrolowanie ryzyka wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes, arytmii komorowej, nagłej śmierci sercowej i zatrzymania krążenia.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających hydroksyzynę pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia do informacji o produkcie uzgodnionych zmian i wdrożenia dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Ogólny wniosek i podstawy zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących potencjalnego ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT i/lub częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes w wyniku narażenia na hydroksyzynę, w tym danych przedklinicznych, danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oraz danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych po wprowadzeniu produktów do obrotu, danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne oraz opinii Komitetu Pediatrycznego i Grupy Ekspertów Geriatrycznych;
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności nie wzbudzają żadnych nowych obaw;
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania potwierdzają istnienie potencjalnego ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem hydroksyzyny;
- PRAC rozważył znane czynniki ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT i wyraził opinię, że potencjalne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT może zostać w wystarczającym stopniu zminimalizowane poprzez ograniczenie stosowania hydroksyzyny, w szczególności w zagrożonej populacji pacjentów;
- PRAC zgodził się na podjęcie działań obejmujących wprowadzenie poprawek dotyczących dawkowania, przeciwwskazań do stosowania u pacjentów ze znanym wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT oraz u pacjentów ze znanym czynnikiem ryzyka wydłużenia odstępu QT, ostrzeżenia, że nie zaleca się stosowania leku u osób starszych z uwagi na jego działanie antycholinergiczne oraz zwrócenie się do podmiotów odpowiedzialnych o ocenę skuteczności działań służących zminimalizowaniu ryzyka,

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających hydroksyzynę określonych w aneksie I pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie i podjęcia dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii i działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

W związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w aneksie I, w przypadku których odpowiednie części

charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

2 – Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. Jednak CMDh uznała za konieczne wprowadzenie dodatkowych zmian w proponowanej treści charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) i ulotki dla pacjenta obejmujących stosowne wytyczne do zalecenia dotyczącego maksymalnej dawki dobowej u dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 40 kg w wieku poniżej 18 lat. CMDh zauważyła, że dane farmakokinetyczne poddane ocenie w czasie trwania procedury wskazują, że okres półtrwania hydroksyzyny wykazuje wzrost liniowy wraz z wiekiem (okres półtrwania wynosi 4 godziny u dzieci w wieku 12 miesięcy, 11 godzin u dzieci w wieku 14 lat, 14 godzin u dorosłych i 29 godzin u osób starszych). Zalecana dawka u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg wynosi 2 mg/kg/dobę, w związku z tym maksymalna dawka dobowa w omawianej populacji wynosi 80 mg na dobę. Ponieważ przyjmuje się, że masa ciała dziecka w wieku 12 lat wynosi 40 kg, CMDh uznała, że na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych maksymalna dawka dobowa dla osób dorosłych wynosząca 100 mg na dobę będzie właściwa również dla dzieci o masie ciała powyżej 40 kg. CMDh wprowadziła stosowne poprawki do informacji o produkcie, zmieniając treść punktu 4.2 ChPL w następujący sposób: „*U dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg maksymalna dawka dobowa wynosi 100 mg na dobę*” i wyjaśniając treść zalecenia dotyczącego dzieci o masie ciała do 40 kg. Treść punktu 3 ulotki dla pacjenta została odpowiednio zmieniona.

Ponadto CMDh przyznała, że podczas wprowadzania uzgodnionych zmian do informacji o produkcie podmioty odpowiedzialne powinny również poprawić treść punktu dotyczącego dawkowania, aby wprowadzić wszelkie zmiany będące konsekwencją zmienionych zaleceń dotyczących maksymalnej dawki dobowej. Zmiany te powinny być przedłożone w ramach zmiany typu IB.

W przypadku produktów w postaci preparatów dla dzieci (syrop lub roztwór doustny) należy rozważyć udostępnienie odpowiednich przyrządów do odmierzania.

Postanowienie CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych PRAC i uznała, że treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających hydroksyzynę powinna zostać zmieniona.