

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning och detaljerad förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna från PRAC:s rekommendation

Vetenskapliga slutsatser och detaljerad förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna från PRAC:s rekommendation

Hydroxizinhydroklorid är ett första generationens antihistamin som först godkändes på 1950-talet och nu finns i 24 medlemsstater i EES. Produkterna är nationellt godkända som receptbelagda läkemedel, för användning vid ett antal olika indikationer såsom behandling av ångestsyndrom, hudåkommor (t.ex. klåda, dermatit eller urtikaria), för preoperativ sedering och för behandling av sömnstörningar.

Den 7 mars 2014 informerades den ungerska behöriga myndigheten om nya uppgifter gällande den potentiella risken för att utveckla förlängt QT-intervall och/eller torsades de pointes efter exponering för hydroxizin. Den ungerska behöriga myndigheten fann att det låg i EU:s intresse att hänskjuta ärendet till PRAC ("Pharmacovigilance Risk Assessment Committee", Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. PRAC ombads granska nytta-riskförhållandet för hydroxizin-innehållande produkter och särskilt beakta deras pro-arytmogena potential vid alla godkända indikationer och i alla målpopulationer, samt utfärda en rekommendation om huruvida eventuella regleringsåtgärder bör vidtas för godkännandena för försäljning. I samband med granskningen rådgjorde PRAC med EMA:s pediatrika kommitté (PDCO) och den geriatriska expertgruppen (GEG).

PRAC granskade alla tillgängliga data, inräknat prekliniska data, data om klinisk säkerhet och effekt samt säkerhetsdata efter godkännande för försäljning, liksom inlägg från PDCO och GEG, inom ramen för sin granskning av den potentiella risken för att utveckla förlängt QT-intervall och torsades de pointes efter exponering för hydroxizin. PRAC fann att effektuppgifterna inte väckte några nya farhågor. Utifrån de tillgängliga icke-kliniska uppgifterna drog PRAC slutsatsen att hydroxizin har kapaciteten att blockera hERG-kanaler och andra av hjärtats jonkanaler, vilket skapar en potentiell risk för biverkningar såsom förlängt QT-intervall och hjärtarytmi. Denna potentiella risk bekräftades av kliniska data och data efter godkännande för försäljning, vilka även identifierade riskpopulationen som utgörs av patienter med riskfaktorer för förlängt QT-intervall, t.ex. hjärtanamnes, samtidig medicinering förknippad med förlängt QT-intervall och rubbningar i elektrolytbalansen. Detta överensstämmer med begreppet repolarisationsreserv, enligt vilket det krävs en samverkan av många olika faktorer för att repolarisationsreserven ska uttömmas, vilket banar väg för elektrofysiologiska hjärtrubbningar.

Risken skiljde sig inte mellan indikationerna och ingen doseffekt kunde observeras enligt data efter godkännande för försäljning, trots att prekliniska data tydde på att hydroxizin har en dosberoende hERG-hämmande effekt. PRAC fann att den potentiella risken för förlängt QT-intervall och torsades de pointes kan tillräckligt minimeras genom lämpliga åtgärder för riskminimering inriktade på de identifierade riskfaktorerna och på begränsning av hydroxizins användning, särskilt i riskpopulationerna. PRAC fann att en maximal daglig dos på 100 mg var effektiv och tolererades väl och rekommenderade därför att den maximala dagliga dosen begränsas till 100 mg per dag hos vuxna, med motsvarande ändringar i de pediatrika och äldre populationerna, baserat på farmakokinetiska uppgifter. Dessutom rekommenderade PRAC att behandlingstiden bör vara så kort som möjligt. PRAC rekommenderade att hydroxizin kontraindiceras för patienter med känt förvärvat eller kongenitalt förlängt QT-intervall liksom för patienter med känd riskfaktor för förlängt QT-intervall, däribland känd kardiovaskulär sjukdom, signifikanta rubbningar i elektrolytbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), förekomst av plötslig hjärtdöd i familjen, signifikant bradykardi, samtidig användning med andra läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet och/eller inducerar torsades de pointes. Dessutom infördes ytterligare ändringar i produktinformationen, däribland en revidering av doseringen och en varning om att användning bland äldre inte rekommenderas på grund av de antikolinerga effekterna. PRAC begärde även att innehavarna av godkännandet för försäljning skulle sprida ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev),

bedöma effekten av åtgärderna för riskminimering och fortsätta övervaka riskerna för förlängt QT-intervall, torsades de pointes, ventrikulär arytmi, plötslig död och hjärtstillestånd.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för hydroxizin-innehållande produkter är fortsatt positivt, förutsatt att de överenskomna ändringarna i produktinformationen och ytterligare åtgärder för riskminimering genomförs.

Övergripande slutsats och skäl till ändringen av godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.
- PRAC granskade samtliga tillgängliga data i förhållande till den potentiella risken för att utveckla förlängt QT-intervall och/eller torsades de pointes efter exponering för hydroxizin, inräknat prekliniska data, data om klinisk säkerhet och effekt samt säkerhetsdata efter godkännande för försäljning, data inlämnade av innehavarna av godkännande för försäljning samt rapporter från den pediatrika kommittén och den geriatrika expertgruppen.
- PRAC fann att de tillgängliga effektuppgifterna inte väckte några nya farhågor.
- PRAC fann att de tillgängliga säkerhetsuppgifterna bekräftar den potentiella risken för förlängt QT-intervall i samband med användningen av hydroxizin.
- PRAC övervägde de kända riskfaktorerna för förlängt QT-intervall och ansåg att den potentiella risken för förlängt QT-intervall kan minimeras tillräckligt genom begränsning av hydroxizins användning, särskilt i riskpopulationerna.
- PRAC beslutade om åtgärder såsom en revidering av doseringen, kontraindikationer för patienter med känt förvärvat eller kongenitalt förlängt QT-intervall och patienter med känd riskfaktor för förlängt QT-intervall, införandet av en varning om att användning inte rekommenderas bland äldre på grund av den antikolinerga effekten och en begäran till innehavarna av godkännandet för försäljning att bedöma effekten av åtgärderna för riskminimering.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för de hydroxizin-innehållande läkemedlen i bilaga I är fortsatt gynnsamt, under förutsättning att de överenskomna ändringarna i produktinformationen, ytterligare biverkningsbevakning och ytterligare åtgärder för riskminimering genomförs.

PRAC rekommenderade därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning för läkemedlen i bilaga I, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation.

2 – Detaljerad förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnader från PRAC:s rekommendation

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation. CMD(h) fann det dock nödvändigt att göra ytterligare ändringar i den föreslagna ordalydelsen till produktresumén och bipacksedeln, för att ge lämplig vägledning om rekommendationen om maximal daglig dos hos barn och ungdomar med en kroppsvikt på över 40 kg men under 18 års ålder. CMD(h) noterade att de farmakokinetiska uppgifterna som granskats under förfarandet visar att halveringstiden för hydroxizin verkar uppvisa en linjär ökning med åldern (halveringstiden hos 12 månader gamla barn är 4 timmar, jämfört med 11 timmar hos 14-åringar, 14 timmar hos vuxna och 29 timmar hos äldre personer). Eftersom

rekommendationen för barn som väger under 40 kg är 2 mg/kg/dag är den maximala dagliga dosen i denna population 80 mg per dag. Eftersom en kroppsvikt på 40 kg allmänt anses vara vikten på ett 12-årigt barn ansåg CMD(h) att den maximala dagliga dosen på 100 mg per dag för vuxna också skulle anses lämplig för barn som väger över 40 kg, baserat på de tillgängliga farmakokinetiska uppgifterna. CMD(h) ändrade produktinformationen i enlighet därmed, och reviderade ordalydelsen i avsnitt 4.2 i produktresumén som följer: "*Hos vuxna och barn som väger över 40 kg är den maximala dagliga dosen 100 mg per dag*" och förtydligade rekommendationens ordalydelse för barn som väger upp till 40 kg. Ordalydelsen i avsnitt 3 i bipacksedeln ändrades i enlighet därmed.

Dessutom beslutade CMD(h) att innehavarna av godkännande för försäljning, när de genomför de överenskomna ändringarna i produktinformationen, även ska revidera doseringsavsnittet på lämpligt sätt för att införa alla ändringar som kan ha uppstått som följd av de överenskomna ändringarna i produktinformationen. Dessa ändringar ska inlämnas inom ramen för en typ IB-ändring.

Vad gäller produkter med en pediatrik beredning (sirap eller oral lösning) ska man säkerställa att en lämplig mätanordning tillhandahålls.

CMD(h):s överenskommelse

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande vetenskapliga slutsatser och i att godkännandena för försäljning av hydroxizin-innehållande läkemedel bör ändras.