



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Freitag, 27. März 2015  
EMA/149624/2015

## Neue Einschränkungen zur Minimierung der Risiken für Auswirkungen auf den Herzrhythmus bei Hydroxyzin enthaltenden Arzneimitteln

Die Anwendung ist bei Patienten mit dem größtem Risiko zu vermeiden und die Dosierungen sind niedrig zu halten

Die CMDh<sup>1</sup> hat im Konsens neue Maßnahmen zur Minimierung der Risiken für die Auswirkungen auf den Herzrhythmus bei Arzneimitteln vereinbart, die das Antihistaminikum Hydroxyzin enthalten. Die Maßnahmen beinhalten die Einschränkung der Anwendung von Hydroxyzin bei Patienten mit hohem Risiko für Herzrhythmusstörungen sowie die Anwendung des Arzneimittels in der niedrigsten wirksamen Dosierung über einen kürzestmöglichen Zeitraum.

Hydroxyzin enthaltende Arzneimittel sind in den meisten Ländern der EU erhältlich. Ihre zugelassenen Anwendungen (Indikationen) variieren zwischen den Ländern und umfassen unter anderem die Anwendung zur Behandlung von Angststörungen, zur Linderung von Pruritus (Juckreiz), als Vormedikation vor Operationen und zur Behandlung von Schlafstörungen.

Die Empfehlungen für diese neuen Maßnahmen stammen ursprünglich vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA, der ein zuvor bereits bekanntes Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls und für Torsades des pointes bestätigt hat; dabei handelt es sich um Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens, die zu Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand führen können. Nach Beurteilung der verfügbaren Daten, einschließlich veröffentlichter Studien und Daten aus der regelmäßigen Sicherheitsüberwachung, kam der PRAC zu dem Schluss, dass sich die Risiken zwischen den Indikationen nicht unterscheiden und dass solche Ereignisse am wahrscheinlichsten bei Patienten auftreten, bei denen Risikofaktoren vorliegen. Der PRAC empfahl daher, die Risiken durch Einschränkung der Anwendung von Hydroxyzin bei jenen Patienten zu minimieren, die das größte Risiko für Herzrhythmusstörungen aufweisen, sowie die Exposition gegenüber dem Arzneimittel zu reduzieren.

Da die CMDh die Maßnahmen des PRAC mittlerweile im Konsens gebilligt hat, werden die Maßnahmen direkt durch die Mitgliedstaaten, in denen die Arzneimittel zugelassen sind, gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt. Insbesondere wird die Produktinformation Hydroxyzin enthaltender Arzneimittel mit neuen Dosierungsempfehlungen und Warnhinweisen hinsichtlich der Anwendung bei Patienten mit

---

<sup>1</sup> Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert.



Risikofaktoren für Herzrhythmusstörungen sowie bei Patienten, die gewisse andere Arzneimittel einnehmen, aktualisiert.

## Informationen für Patienten

- Arzneimittel, die das Antihistaminikum Hydroxyzin enthalten, sind in den meisten EU-Ländern erhältlich. Die zugelassenen Anwendungen unterscheiden sich von Land zu Land, umfassen jedoch unter anderem die Behandlung von Angststörungen, die Linderung von Juckreiz, die Anwendung als Arzneimittel, das vor einer Operation verabreicht wird (Vormedikation) oder die Behandlung von Schlafstörungen.
- Bei Einnahme dieser Arzneimittel besteht ein geringes Risiko für eine Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens, welche zu Herzrhythmusstörungen oder sogar zum Herzstillstand führen kann. Dieses Risiko ist vor allem bei Patienten vorhanden, die bereits an Herzrhythmusstörungen leiden oder Risikofaktoren für diese Probleme aufweisen.
- Um das Risiko auf ein Minimum zu reduzieren, wurden neue Maßnahmen für diese Arzneimittel vereinbart, um sicherzustellen, dass sie so kurz wie möglich in der niedrigsten wirksamen Dosierung angewendet werden und dass ihre Anwendung bei Patienten mit höherem Risiko vermieden wird.
- Insgesamt sollte die Dosis bei Erwachsenen 100 mg täglich nicht übersteigen. Ältere Patienten sollten diese Arzneimittel nicht anwenden; erfolgt trotzdem eine Anwendung, sollte die Höchstdosis 50 mg pro Tag betragen.
- In Ländern, in denen die Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern zugelassen sind, ist die Höchstdosis vom Körpergewicht abhängig, und die tägliche Gesamtdosis sollte bei Kindern mit einem Gewicht von bis zu 40 kg den Wert von 2 mg pro kg Körpergewicht nicht übersteigen (Kindern, die mehr als 40 kg wiegen, sollte die Dosis für Erwachsene verabreicht werden).
- Hydroxyzin darf nicht von Patienten eingenommen werden, die bereits an Herzrhythmusstörungen leiden oder andere Arzneimittel einnehmen, die ähnliche Wirkungen auf das Herz haben können. Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn gewisse andere Arzneimittel eingenommen werden, die die Herzfrequenz senken oder zu einem verminderten Kaliumspiegel im Blut führen.
- Die Packungsbeilage und sonstige Produktinformationen für diese Arzneimittel werden aktualisiert, um diese neuen Maßnahmen zu berücksichtigen. In der Zwischenzeit sollten sich Patienten, die weitere Fragen haben, an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

## Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Hydroxyzin besitzt das Potenzial zur Blockierung von hERG-Kanälen und anderen Arten von Kanälen am Herzen, was zu einem potenziellen Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls und kardiale Arrhythmieereignisse führen kann. Dieses potenzielle Risiko wurde durch klinische und nach der Markteinführung gesammelte Daten bestätigt. In den meisten Fällen lagen weitere Risikofaktoren, Elektrolytstörungen oder eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln vor, die möglicherweise dazu beigetragen haben.
- Das potenzielle Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls und von Torsades de pointes kann daher mithilfe von Maßnahmen, die auf die identifizierten Risikofaktoren abzielen und eine Beschränkung der Anwendung von Hydroxyzin auf die niedrigste wirksame Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum beinhalten, adäquat minimiert werden.

- Die Höchstdosis sollte bei Erwachsenen insgesamt 100 mg täglich betragen; bei älteren Patienten sollte die Tageshöchstdosis, sofern eine Anwendung unvermeidbar ist, 50 mg betragen.
- Die Tageshöchstdosis bei Kindern mit einem Körpergewicht von bis zu 40 kg sollte 2 mg/kg/Tag betragen; Kindern über 40 kg sollte die Dosis für Erwachsene verabreicht werden.
- Die Anwendung von Hydroxyzin ist bei folgenden Patienten kontraindiziert: Patienten mit einer bekannten erworbenen oder angeborenen Verlängerung des QT-Intervalls sowie bei Patienten mit einem bekannten Risikofaktor für eine Verlängerung des QT-Intervalls, wie z. B. kardiovaskuläre Erkrankung, signifikantes Elektrolytungleichgewicht (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), plötzlicher Herztod in der Familienanamnese, signifikante Bradykardie sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern und/oder Torsades de pointes induzieren.
- Die Anwendung bei älteren Patienten wird aufgrund der reduzierten Elimination von Hydroxyzin bei diesen Patienten sowie der größeren Anfälligkeit für anticholinergische Wirkungen und andere Nebenwirkungen nicht empfohlen. Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit Bradykardie oder bei Patienten, die Hypokaliämie induzierende Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden. Vorsicht ist außerdem geboten, wenn Hydroxyzin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen wirksame Inhibitoren der Alkoholdehydrogenase oder von CYP3A4/5 sind.

Die oben genannten Maßnahmen zur Risikominimierung wurden infolge einer Beurteilung der verfügbaren Daten, einschließlich veröffentlichter Studien und Daten aus der regelmäßigen Sicherheitsüberwachung, beschlossen. Anhand der Daten wurde gezeigt, dass sich die Risiken zwischen den Indikationen nicht unterscheiden. Es wurde als angemessen erachtet, die Tageshöchstdosis bei Erwachsenen zu beschränken sowie basierend auf pharmakokinetischen Daten entsprechende Änderungen für pädiatrische und ältere Patientenpopulationen vorzunehmen, um die Exposition zu minimieren. Aus ähnlichen Gründen wurde empfohlen, dass die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein sollte.

Die neuen Maßnahmen werden nun gemäß einem vereinbarten Zeitplan in den einzelnen Ländern der EU umgesetzt. Das medizinische Fachpersonal wird ein Schreiben erhalten, in dem die Änderungen erläutert werden. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage der betroffenen Arzneimittel werden entsprechend abgeändert.

---

## Weitere Informationen über das Arzneimittel

Hydroxyzin enthaltende Arzneimittel wurden bis dato über nationale Verfahren in 22 EU-Mitgliedstaaten (Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Zypern) sowie in Norwegen und Island zugelassen.

Sie werden in der Regel oral oder in manchen Fällen per Injektion verabreicht. Diese Arzneimittel sind unter verschiedenen Handelsbezeichnungen erhältlich, darunter auch Atarax. Die zugelassenen Anwendungen variieren zwischen den Ländern, umfassen jedoch unter anderem die Anwendung zur

Behandlung von Angststörungen, zur Linderung von Pruritus (Juckreiz), auch aufgrund von Urtikaria, als Vormedikation vor Operationen und zur Behandlung von Schlafstörungen.

### **Weitere Informationen zu dem Verfahren**

Die Überprüfung zu Hydroxyzin wurde am 25. April 2014 auf Anfrage von Ungarn gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Die Überprüfung der Daten erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Da Hydroxyzin enthaltende Arzneimittel in der EU alle auf nationaler Ebene zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) zur Stellungnahme weitergeleitet. Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert und für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel, die über nationale Verfahren in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind, zuständig ist.

Am 25. März 2015 verabschiedete die CMDh ihre Position im Konsens; daher werden die vom PRAC empfohlenen Maßnahmen direkt durch die Mitgliedstaaten, in denen die Arzneimittel zugelassen sind, gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt.

### **Kontaktinformationen unserer Pressesprecherin**

---

Monika Benstetter

Tel.: +44 0 20 3660 8427

E-Mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)