

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба и подробно обяснение на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC**

## **Научни заключения и подробно обяснение на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC**

Хидроксизин хидрохлорид е първо поколение антихистамин, който е разрешен за пръв път през 50-те години на XX в. и се предлага в 24-те държави членки на ЕИП. Продуктите са разрешени за употреба на национално ниво като лекарства, отпускани по лекарско предписание, за приложение при редица показания, включително лечението на тревожни разстройства, кожни заболявания (като пруритус, дерматит или уртикария), за предоперативна седация и за лечението на нарушения на съня.

На 7 март 2014 г. унгарският компетентен орган е уведомен за нови данни относно потенциалния риск от развитие на удължаване на QT интервала и/или Torsades de Pointes след експозиция на хидроксизин. Унгарският компетентен орган счита, че е в интерес на Съюза въпросът да се отнесе до Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) по член 31 от Директива 2001/83/ЕО. PRAC е помолен да разгледа съотношението полза/риск на съдържащите хидроксизин продукти, по-конкретно да прецени техния проаритмогенен потенциал при всички разрешени показания и при популациите, за които са предназначени продуктите, и да даде препоръка дали трябва да се вземат някакви регулаторни мерки относно разрешенията за употреба. В контекста на прегледа PRAC се консултира с Педиатричния комитет (PDCO) и Експертната група по гериатрия (GEG) на ЕМА.

Във връзка с прегледа на потенциалния риск от развитие на удължаване на QT интервала и Torsades de Pointes след експозиция на хидроксизин PRAC разгледа всички налични данни, включително предклинични данни, данни относно клиничната ефикасност и безопасността и постмаркетингови данни за безопасността, както и становища на PDCO и GEG. PRAC счита, че данните относно ефикасността не пораждаат никакви нови забележки. Въз основа на наличните неклинични данни PRAC заключава, че хидроксизин има потенциала да блокира hERG каналите и другите видове сърдечни канали, водейки до потенциален риск от удължаване на QT интервала и събития на сърдечна аритмия. Потенциалният риск е потвърден от клинични и постмаркетингови данни, които също така определят, че популацията, изложена на риск, се състои от пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, като анамнеза за сърдечни заболявания, съпровождащи медикаменти, свързани с удължаване на QT интервала, и електролитен дисбаланс. Това отговаря на концепцията за реполаризационния резерв, която гласи, че се изисква едновременно действие на множество фактори за изтощаване на реполаризационния резерв, което води до възникване на сърдечни електрофизиологични смущения.

Рискът не показва разлика в зависимост от показанията и не може да се наблюдава ефект на дозата въпреки предклиничните данни, които предполагат, че хидроксизин има дозозависим инхибиторен ефект върху hERG. PRAC счита, че потенциалният риск от удължаване на QT интервала и Torsades de Pointes може да се минимализира в достатъчна степен чрез подходящи мерки за минимизиране на риска, насочени към определените рискови фактори и ограничаващи употребата на хидроксизин, по-конкретно при популациите, изложени на риск. Установено е, че максималната доза от 100 mg е ефикасна и към нея има добра поносимост и поради това PRAC препоръчва ограничаване на максималната дневна доза до 100 mg дневно при възрастни, със съответни промени при педиатричната популация и популацията в старческа възраст въз основа на фармакокинетичните данни. Също така PRAC препоръчва продължителността на лечение да е възможно най-кратка. PRAC препоръчва хидроксизин да е противопоказан при пациенти с известно придобито или вродено удължаване на QT интервала, както и при пациенти с известен рисков фактор за удължаване на QT интервала, включително известно сърдечносъдово заболяване, значим електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), случаи в семейството на внезапна сърдечна

смърт, значима брадикардия, едновременна употреба с други лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала и/или индуцират Torsades de Pointes. Освен това са внесени допълнителни промени в информацията за продукта, включително ревизиране на дозировката и предупреждение, че не се препоръчва употреба при лица в старческа възраст поради антихолинергичните ефекти. Също така PRAC моли притежателите на разрешения за употреба да разпространят пряко съобщение до медицинските специалисти (DHPC), да оценят ефективността на мерките за минимизиране на риска и да продължат да следят рисковете от удължаване на QT интервала, Torsades de Pointes, камерна аритмия, внезапна смърт и сърдечен арест.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск на съдържащите хидроксизин продукти остава положително, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените промени и се вземат допълнителни мерки за минимизиране на риска.

### **Цялостно заключение и основания за изменение на разрешенията за употреба**

Като се има предвид, че

- Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) прецени процедурата по член 31 на Директива 2001/83/ЕО;
- PRAC разгледа съвкупността от наличните данни във връзка с потенциалния риск от развитие на удължаване на QT интервала и/или Torsades de Pointes след експозиция на хидроксизин, включително предклинични данни, данни относно клиничната ефикасност и безопасността и постмаркетингови данни за безопасността, представените от ПРУ данни, както и докладите от Педиатричния комитет и Експертната група по гериатрия;
- PRAC счита, че наличните данни относно ефикасността не пораждаат никакви нови забележки;
- PRAC счита, че наличните данни относно безопасността потвърждават потенциалния риск от удължаване на QT интервала, свързан с употребата на хидроксизин;
- PRAC прецени известните рискови фактори за удължаване на QT интервала и излезе със становище, че потенциалният риск за удължаване на QT интервала може да се минимализира в достатъчна степен чрез ограничаване на употребата на хидроксизин, по-конкретно при популациите на пациентите, изложени на риск;
- PRAC съгласува мерки, включително ревизиране на дозировката, противопоказания при пациенти с известно придобито или вродено удължаване на QT интервала и пациенти с известен рисков фактор за удължаване на QT интервала, предупреждение, че не се препоръчва употреба при лица в старческа възраст поради антихолинергичния ефект и молба към ПРУ да се оцени ефективността на мерките за минимизиране на риска.

В резултат PRAC заключава, че съотношението полза/риск за съдържащите хидроксизин продукти, посочени в Приложение I, остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените изменения и се предприемат допълнителни действия, свързани с лекарствената безопасност, и допълнителни мерки за минимизиране на риска.

Поради това PRAC препоръчва изменението на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, посочени в Приложение I, като с тази цел в Приложение III от препоръката на PRAC са поместени съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката.

## **2 – Подробно обяснение на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC**

След разглеждане на препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката. Въпреки това CMDh счита, че са необходими допълнителни промени във формулировката, предложена за кратката характеристика на продукта (КХП) и листовката, за да се осигурят подходящи насоки относно препоръката за максималната дневна доза при деца и юноши с телесно тегло над 40 kg, но на възраст под 18 години. CMDh отбелязва, че фармакокинетичните данни, разгледани по време на процедурата, указват, че полуживотът на хидроксизин изглежда показва линейно увеличение в зависимост от възрастта (полуживотът при деца на възраст 12 месеца е 4 часа в сравнение с 11 часа при деца на възраст 14 години, 14 часа при възрастни и 29 часа при лица в старческа възраст). Тъй като препоръката относно деца с тегло под 40 kg е 2 mg/kg/ден, максималната дневна доза при тази популация е 80 mg дневно. Тъй като тегло 40 kg по принцип се счита за тегло на дете на възраст 12 години, CMDh счита, че въз основа на наличните фармакокинетични данни, максималната дневна доза от 100 mg дневно при възрастни е подходяща и за деца с тегло над 40 kg. CMDh внася съответното изменение в информацията за продукта, ревизирайки формулировката в точка 4.2 от КХП както следва: *„При възрастни и деца с тегло над 40 kg максималната дневна доза е 100 mg дневно“* и изяснява формулировката на препоръката относно деца с тегло до 40 kg. Формулировката в точка 3 от листовката е съответно изменена.

В допълнение CMDh приема, че при внасяне на одобрените промени в информацията за продукта притежателите на разрешения за употреба трябва също да ревизират точката относно дозировката, както е подходящо, за да внесат промените, явяващи се следствие от ревизираните препоръки за максималната дневна доза. Тези промени трябва да бъдат представени в рамките на изменение от тип IB.

За продукти с педиатрична форма (сироп или перорален разтвор) трябва да се прецени включването на подходящ мерителен уред.

### **Споразумение на CMDh**

След преценяване на препоръката на PRAC CMDh се съгласява с цялостните научни заключения на PRAC и приема, че разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи хидроксизин, трябва да се изменят.