

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh  
a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v odporúčaní  
výboru PRAC**

## **Vedecké závery a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v odporúčaní výboru PRAC**

Hydroxyzíniumdichlorid je antihistaminikum prvej generácie, ktoré bolo prvýkrát povolené v 50. rokoch 20. storočia a je dostupné v 24 členských štátoch EHP. Lieky obsahujúce hydroxyzíniumdichlorid sú vnútroštátne schválené ako lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis, na použitie v niekoľkých indikáciách vrátane liečby úzkostných porúch, kožných stavov (ako je pruritus, dermatitída alebo urtikária) na sedáciu pred operáciou a na liečbu porúch spánku.

Dňa 7. marca 2014 bol príslušný orgán v Maďarsku informovaný o nových údajoch týkajúcich sa potenciálneho rizika predĺženia intervalu QT a/alebo Torsades de Pointes po vystavení hydroxyzínu. Príslušný orgán v Maďarsku usúdil, že je v záujme Únie postúpiť túto vec Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. Výbor PRAC bol požiadaný, aby preskúmal pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce hydroxyzín a aby sa zamerail najmä na proarytmogénny potenciál týchto liekov vo všetkých schválených indikáciách a cieľových populáciách, a aby poskytol odporúčanie, či sa majú v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh prijať nejaké regulačné opatrenia. V kontexte tohto preskúmania výbor PRAC konzultoval s Pediatrickým výborom (PDCO) agentúry EMA a geriatrickou expertnou skupinou (GEG).

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje vrátane predklinických údajov, klinických údajov o účinnosti a bezpečnosti a údajov o bezpečnosti po uvedení na trh, ako aj názory výboru PDCO a skupiny GEG v kontexte preskúmania potenciálneho rizika predĺženia intervalu QT a Torsades de Pointes po vystavení hydroxyzínu. Výbor PRAC usúdil, že údaje o účinnosti nevyvolávajú žiadne nové výhrady. Na základe dostupných neklinických údajov výbor PRAC dospel k záveru, že hydroxyzín môže blokovať hERG kanály a iné typy srdcových kanálov, čo vedie k potenciálnemu riziku predĺženia intervalu QT a srdcovej arytmií. Toto potenciálne riziko bolo potvrdené klinickými údajmi a údajmi po uvedení na trh, na základe ktorých sa tiež identifikovala riziková populácia, ktorá pozostáva z pacientov s rizikovými faktormi pre predĺženie intervalu QT, ako je srdcové ochorenie v anamnéze, súbežná liečba súvisiaca s predĺžením intervalu QT a nerovnováha elektrolytov. To je v súlade s konceptom repolarizačnej rezervy, ktorý predpokladá, že na vyčerpanie repolarizačnej rezervy, ktoré vedie k výskytu elektrofyziologických porúch srdca, je potrebné súbežné pôsobenie viacerých faktorov.

Toto riziko sa v prípade indikácií neodlišovalo a na základe údajov po uvedení na trh sa nezistil vplyv dávky napriek predklinickým údajom, z ktorých vyplýva, že hydroxyzín má inhibičný vplyv na hERG v závislosti od dávky. Výbor PRAC usúdil, že potenciálne riziko predĺženia intervalu QT a Torsades de Pointes sa môže dostatočne minimalizovať príslušnými opatreniami na minimalizovanie rizika zameranými na identifikované rizikové faktory a obmedzením používania hydroxyzínu, najmä v rizikových populáciách. Zistilo sa, že maximálna denná dávka 100 mg je účinná a dobre znášaná a výbor PRAC preto na základe farmakokinetických údajov odporučil obmedziť maximálnu dennú dávku u dospelých na 100 mg denne so zodpovedajúcimi zmenami v pediatickej populácii a v populácii starších pacientov. Výbor PRAC tiež odporučil, aby liečba trvala čo najkratšie. Výbor PRAC odporučil, aby bol hydroxyzín kontraindikovaný u pacientov so známym získaným alebo vrodeným predĺžením intervalu QT a tiež u pacientov so známym rizikovým faktorom pre predĺženie intervalu QT vrátane známeho kardiovaskulárneho ochorenia, výraznej nerovnováhy elektrolytov (hypokaliémia, hypomagnezémia), rodinnej anamnézy náhlej srdcovej smrti, výraznej bradykardie a súbežného používania iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT a/alebo indukujú Torsades de Pointes. V informáciách o lieku boli zavedené aj ďalšie zmeny vrátane revízie dávkovania a upozornenia, že použitie u starších pacientov sa neodporúča vzhľadom na anticholinergické účinky. Výbor PRAC okrem toho požiadal držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby distribuovali tzv. priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC), posúdili účinnosť opatrení na minimalizovanie rizika a naďalej sledovali riziko predĺženia intervalu QT, Torsades de Pointes, komorovej arytmiie, náhlej smrti a zástavy srdca.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce hydroxyzín ostáva pozitívny, ak budú v informáciách o výrobku zavedené schválené zmeny a ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika.

### **Celkový záver a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh**

Keďže

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES,
- výbor PRAC preskúmal celkové dostupné údaje týkajúce sa potenciálneho rizika predĺženia intervalu QT a/alebo Torsades de Pointes po vystavení hydroxyzínu vrátane predklinických údajov, klinických údajov o účinnosti a bezpečnosti a údajov o bezpečnosti z obdobia po uvedení na trh, návrhy držiteľov povolenia na uvedenie na trh, ako aj hlásenia Pediatrického výboru a skupiny odborníkov na geriatricu,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o účinnosti nevyvolávajú žiadne nové výhrady,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o bezpečnosti potvrdzujú potenciálne riziko predĺženia intervalu QT súvisiace s používaním hydroxyzínu,
- výbor PRAC vzal na vedomie známe rizikové faktory pre predĺženie intervalu QT a dospel k názoru, že potenciálne riziko predĺženia intervalu QT sa môže dostatočne minimalizovať obmedzením používania hydroxyzínu, najmä v rizikových populáciách pacientov,
- výbor PRAC schválil opatrenia zahŕňajúce revíziu dávkovania, kontraindikácie u pacientov so známym získaným alebo vrodeným predĺžením intervalu QT a pacientov so známym rizikovým faktorom pre predĺženie intervalu QT, upozornenie, že použitie u starších pacientov sa neodporúča vzhľadom na anticholinergický účinok a požiadavku, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh posúdili účinnosť opatrení na minimalizovanie rizika.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce hydroxyzín uvedené v prílohe I ostáva priaznivý a podlieha schváleným zmenám v informáciách o výrobku a ďalším činnostiam v rámci dohľadu nad liekmi a ďalším opatreniam na minimalizovanie rizika.

Výbor PRAC preto odporučil zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

### **2– Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v odporúčaní výboru PRAC**

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Koordinácia skupina CMDh však usúdila, že v znení navrhnutom pre súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľa sú potrebné ďalšie zmeny, aby bolo poskytnuté náležité usmernenie k odporúčaniam, ktoré sa týka maximálnej dennej dávky u detí a dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou ako 40 kg, ale mladších ako 18 rokov. Koordinácia skupina CMDh poznamenala, že farmakokinetické údaje preskúmané počas postupu naznačujú, že polčas hydroxyzínu sa zrejme lineárne zvyšuje s vekom (polčas u detí vo veku 12 mesiacov je 4 hodiny v porovnaní s 11 hodinami u detí vo veku 14 rokov, 14 hodinami u dospelých a 29 hodinami u starších pacientov). Keďže odporúčaná dávka pre deti s nižšou hmotnosťou ako 40 kg je 2 mg/kg/deň, maximálna denná dávka v tejto populácii je 80 mg denne. Keďže hmotnosť 40 kg sa zvyčajne považuje za hmotnosť dieťaťa vo veku 12 rokov, koordinácia skupina CMDh usúdila, že na základe dostupných farmakokinetických údajov by

sa maximálna denná dávka pre dospelých 100 mg denne mala považovať za vhodnú aj pre deti s vyššou hmotnosťou ako 40 kg. Koordinačná skupina CMDh v súlade s tým zmenila informácie o lieku a revidovala znenie časti 4.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku takto: „*Maximálna denná dávka u dospelých a detí s vyššou hmotnosťou ako 40 kg je 100 mg denne*“, a objasnila znenie odporúčania pre deti s hmotnosťou do 40 kg. V súlade s tým bolo zmenené znenie časti 3 v písomnej informácii pre používateľa.

Koordinačná skupina CMDh súhlasila tiež s tým, že po zavedení schválených zmien v informáciách o výrobku by držiteľia povolenia na uvedenie na trh mali v prípade potreby revidovať aj časť týkajúcu sa dávkovania, aby boli zavedené všetky zmeny na základe revidovaných odporúčaní týkajúcich sa maximálnej dennej dávky. Tieto zmeny majú byť predložené v rámci žiadosti o zmenu typu IB.

Pokiaľ ide o lieky s pediatrickým zložením (sirup alebo perorálny roztok), mala by sa venovať pozornosť dostupnosti vhodnej odmerky.

### **Zhoda koordinačnej skupiny CMDh**

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC, súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a súhlasí s tým, že povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce hydroxyzín sa majú zmeniť.