

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának indoklása, valamint a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

Tudományos következtetések és a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A hidroxizin-hidroklorid első generációs antihisztamin, amelyet először az 1950-es években engedélyeztek, és 24 EGT-tagállamban kapható. A készítményeket nemzeti szinten vényköteles gyógyszerként számos javallatban engedélyezték, ideértve a szorongásos betegségek, bőrbetegségek (például viszketés, bőrgyulladás vagy csalánkiütés) kezelését, valamint a preoperatív szedációt és az alvászavarok kezelését.

2014. március 7-én a magyar illetékes hatóság új adatokról értesült a QT-intervallum megnyúlásának és/vagy a torsades de pointes kialakulásának a hidroxizin-expozíciót követő potenciális kockázatára vonatkozóan. A magyar illetékes hatóság úgy ítélte meg, hogy az Unió érdekében áll az ügyet a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint a farmakovigilanciai kockázatelemzési bizottság (PRAC) elé terjeszteni. A PRAC-ot felkérték, hogy vizsgálja felül a hidroxizin-tartalmú készítmények előny-kockázat profilját, elsősorban proaritmogén potenciáljukat fontolóra véve minden engedélyezett indikációban és célpopulációban, valamint hogy adjon ajánlást arra vonatkozóan, hogy szükség van-e szabályozási intézkedésekre a forgalomba hozatali engedélyek elfogadását illetően. A felülvizsgálattal összefüggésben a PRAC konzultált az EMA gyermekgyógyászati bizottságával (PDCO) és a geriátriai szakértői csoporttal (GEG).

A QT-intervallum megnyúlásának és a torsades de pointes kialakulásának a hidroxizin-expozíciót követő potenciális kockázata felülvizsgálatával összefüggésben a PRAC áttekintett minden rendelkezésre álló adatot, köztük a preklinikai adatokat, a klinikai hatásossági és biztonságossági adatokat, a forgalomba hozatal utáni biztonságossági adatokat, valamint a PDCO-tól és a GEG-től kapott véleményeket. A PRAC úgy vélte, hogy a hatásossággal kapcsolatos adatok nem vetnek fel új aggályokat. A rendelkezésre álló nem klinikai adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a hidroxizin potenciálisan gátolhatja a hERG csatornákat és más típusú szívcsatornákat, ami a QT-intervallum megnyúlásának és szívritmias eseményeknek a potenciális kockázatát eredményezi. Ezt a potenciális kockázatot klinikai és forgalomba hozatal utáni adatok igazolták, amelyek a veszélyeztetett populációt is azonosították mint azon betegek csoportját, akiknél a QT-intervallum megnyúlásának kockázati tényezői állnak fenn, például a szívét érintő kórelőzmények, illetve a QT-intervallum megnyúlásával és az elektrolit-egyensúlyzavarral összefüggő egyidejű gyógyszerkezelés. Ez összhangban van a repolarizációs tartalék koncepciójával, amely szerint a repolarizációs tartalék „kimerüléséhez” több olyan tényező együttes hatása szükséges, amelyek megnyitják az utat az elektrofiziológiai zavarok fellépése előtt a szívben.

A forgalomba hozatal utáni adatok alapján a javallatok között nem volt különbség a kockázat tekintetében, és annak ellenére sem volt megfigyelhető dózishatás, hogy a preklinikai adatok arra utalnak, hogy a hidroxizin hERG gátló hatása dózisfüggő. A PRAC úgy ítélte meg, hogy a QT-intervallum megnyúlásának és a torsades de pointes kialakulásának potenciális kockázata megfelelően minimalizálható az azonosított kockázati tényezőkre irányuló megfelelő kockázatminimalizálási intézkedésekkel, valamint a hidroxizin alkalmazásának korlátozásával, különösen a veszélyeztetett populációknál. A 100 mg-os maximális napi adag hatásosnak és jól tolerálhatónak bizonyult, ezért a PRAC farmakokinetikai adatok alapján javasolta a maximális napi adag 100 mg-ra történő korlátozását felnőtteknél, ennek megfelelő módosításokkal a gyermekek és az idősek esetében. A PRAC azt is javasolta, hogy a kezelés időtartama a lehető legrövidebb legyen. A PRAC javasolta, hogy a hidroxizin alkalmazását tegyék ellenjavallttá olyan betegeknél, akiknél ismert veleszületett vagy szerzett QT-intervallum megnyúlás vagy annak ismert kockázati tényezője áll fenn, ideértve az ismert szív- és érrendszeri betegségeket, a jelentős elektrolit-egyensúlyzavarokat (hypokalaemia, hypomagnesaemia), a hirtelen szívhalált a családi anamnézisben, a jelentős bradikardiát, valamint más, ismerten a QT-intervallum megnyúlását okozó és/vagy torsades de pointes-t előidéző gyógyszerek egyidejű alkalmazását. Ezenkívül

további módosítások történtek a terméktájékoztatóban is, ideértve az adagolás felülvizsgálatát, valamint azt a figyelmeztetést, miszerint az antikolinerg hatások miatt időseknél nem ajánlott a készítmény alkalmazása. A PRAC azt is kérte a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjaitól, hogy küldjenek ki egy, az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen közleményt (DHPC), értékeljék a kockázatminimalizálási intézkedések hatásosságát, és folytassák a QT-intervallum megnyúlása, a torsades de pointes, a ventrikuláris aritmia, a hirtelen halál és a szívmegállás kockázatának monitorozását.

A PRAC megállapította, hogy a hidroxizint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív marad, feltéve, hogy bevezetik a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításait és a kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedéseket.

Általános következtetés és a forgalomba hozatali engedélyeket érintő módosítás indoklása

Mivel

- A farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást;
- A PRAC áttekintette a QT-intervallum megnyúlásának és/vagy a torsades de pointes-nak a hidroxizin expozícióját követő kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok összességét, ideértve a preklinikai adatokat, a klinikai hatásossági és biztonságossági adatokat, a forgalomba hozatal utáni biztonságossági adatokat, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak beadványait, valamint a gyermekgyógyászati bizottság és a geriátriai szakértői csoport jelentéseit;
- A PRAC úgy vélte, hogy a hatásossággal kapcsolatban rendelkezésre álló adatok nem vetnek fel új aggályokat;
- A PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló biztonságossági adatok igazolják a QT-intervallum megnyúlásának a hidroxizin alkalmazásával összefüggő potenciális kockázatát;
- A PRAC megvizsgálta a QT-intervallum megnyúlásának ismert kockázati tényezőit, és arra a véleményre jutott, hogy a QT-intervallum megnyúlásának potenciális kockázata megfelelően minimalizálható a hidroxizin alkalmazásának korlátozásával, különösen a veszélyeztetett betegpopulációknál;
- A PRAC intézkedéseket fogadott el, ideértve az adagolás felülvizsgálatát, az ellenjavallttá tételt olyan betegeknél, akiknél ismert szerzett vagy veleszületett QT-intervallum megnyúlás vagy annak ismert kockázati tényezője áll fenn, az arra vonatkozó figyelmeztetés kiadását, hogy az antikolinerg hatás miatt az időseknél történő alkalmazás nem ajánlott, valamint a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak felkérését arra, hogy értékeljék a kockázatminimalizálási intézkedések hatásosságát.

Ennek eredményeképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az I. mellékletben felsorolt hidroxizin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai, további farmakovigilanciai tevékenységek, valamint további kockázatminimalizálási intézkedések esetén.

Ezért a PRAC javasolta a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását az I. mellékletben felsorolt gyógyszerek esetében, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

2 – A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A PRAC ajánlás áttekintése után a CMDh egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával. Ugyanakkor a CMDh úgy vélte, hogy kiegészítő módosításokra van szükség az alkalmazási előírás (SmPC) és a betegtájékoztató javasolt szövegében annak érdekében, hogy megfelelő iránymutatással szolgáljon a maximális napi adagot illető javallatról gyermekeknél és 40 kg feletti testsúlyú, de 18 évesnél fiatalabb serdülőknél. A CMDh megállapította, hogy az eljárás során áttekintett farmakokinetikai adatok alapján úgy tűnik, a hidroxizin felezési ideje lineáris növekedést mutat az életkorral (12 hónapos gyermekeknél a felezési idő 4 óra, míg 14 éves gyermekeknél 11 óra, felnőtteknél 14 óra, időseknél pedig 29 óra). Mivel a 40 kg alatti testsúlyú gyermekeknél az ajánlott adagolás 2 mg/kg/nap, a maximális napi adag ebben a populációban napi 80 mg. Mivel általában úgy tekintik, hogy a 40 kg-os testsúly a 12 éves gyermekek testsúlya, a CMDh úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján a felnőttek napi 100 mg-os maximális napi adagja megfelelőnek tekinthető a 40 kg feletti testsúlyú gyermekek számára is. A CMDh ennek megfelelően módosította a terméktájékoztatót, és a következők szerint javította az alkalmazási előírás 4.2 pontjának szövegezését: „*Felnőtteknél és 40 kg feletti testsúlyú gyermekeknél a maximális napi adag napi 100 mg*”, valamint tisztázta a 40 kg alatti testsúlyú gyermekekre vonatkozó javallat szövegezését. A betegtájékoztató 3. pontjának szövegezését ennek megfelelően módosították.

Ezenkívül a CMDh egyetértett abban, hogy a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításainak végrehajtásakor a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak megfelelő módon javítaniuk kell az adagolásra vonatkozó részt is minden, a maximális napi adagra vonatkozó korrigált javallatból következő módosítás alkalmazásával. Ezeket a módosításokat egy IB típusú módosítás keretében kell benyújtani.

Gyermekgyógyászati gyógyszerforma (szirup vagy belsőleges oldat) esetén ügyelni kell a készítményhez való megfelelő mérőeszköz biztosítására is.

CMDh megállapodás

A PRAC ajánlásának megvizsgálása után a CMDh egyetért a PRAC általános tudományos következtetéseivel, és egyetért abban, hogy a hidroxizin tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell.