

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen en nadere toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Wetenschappelijke conclusies en nadere toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Hydroxyzinehydrochloride is een eerstegeneratie-antihistamine dat voor het eerst in de jaren 50 werd goedgekeurd en in 24 lidstaten van de EER verkrijgbaar is. De producten zijn nationaal goedgekeurd als receptplichtige geneesmiddelen voor gebruik in een aantal indicaties, waaronder de behandeling van angststoornissen, huidaandoeningen (zoals pruritus, dermatitis of urticaria) voor preoperatieve verdoving en voor de behandeling van slaapstoornissen.

Op 7 maart 2014 werd de Hongaarse bevoegde instantie ingelicht over nieuwe gegevens over het potentiële risico op de ontwikkeling van verlengd QT-interval en/of torsades de pointes na blootstelling aan hydroxyzine. De Hongaarse bevoegde instantie achtte het in het belang van de Europese Unie de zaak krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) te verwijzen. Het PRAC werd verzocht de baten/risicoverhouding van hydroxyzine-bevattende producten te beoordelen, daarbij in het bijzonder rekening houdend met het pro-aritmogene potentieel ervan in alle goedgekeurde indicaties en doelpopulaties, en een aanbeveling te doen over de vraag of er met betrekking tot de vergunningen voor het in de handel brengen regelgevende maatregelen moeten worden genomen. In het kader van de beoordeling raadpleegde het PRAC het Paediatric Committee (PDCO, pediatrisch comité) en de Geriatric Expert Group (GEG, groep van deskundigen op het gebied van geriatrie) van het EMA.

Het PRAC beoordeelde alle beschikbare gegevens, waaronder preklinische gegevens, klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens en veiligheidsgegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen, alsmede inbreng van het PDCO en de GEG, in het kader van zijn beoordeling van het potentiële risico op de ontwikkeling van verlengd QT-interval en torsades de pointes na blootstelling aan hydroxyzine. Het PRAC was van oordeel dat uit de werkzaamheidsgegevens geen nieuwe punten van zorg naar voren kwamen. Op grond van de beschikbare niet-klinische gegevens concludeerde het PRAC dat hydroxyzine de potentie heeft hERG-kanalen en andere soorten cardiale kanalen te blokkeren, wat een potentieel risico op verlengd QT-interval en hartritmestoornissen tot gevolg heeft. Dit potentiële risico werd bevestigd door klinische gegevens en gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen, waaruit ook kwam vast te staan dat de risicogroep bestaat uit patiënten met risicofactoren voor een verlengd QT-interval, zoals een medische voorgeschiedenis van hartproblemen, gelijktijdig gebruikte medicatie die in verband wordt gebracht met een verlengd QT-interval en een verstoorde elektrolytenbalans. Dit is in overeenstemming met het concept van de repolarisatiereserve, die stelt dat de gelijktijdige inwerking van meerdere factoren nodig is om de repolarisatiereserve uit te putten, waarna cardiale electrofysiologische verstoringen kunnen optreden.

Het risico verschilde niet tussen de indicaties en er kon geen dosiseffect worden waargenomen op grond van gegevens verkregen na het in de handel brengen, ondanks preklinische gegevens die erop wezen dat hydroxyzine een dosisafhankelijk hERG-remmend effect heeft. Het PRAC was van oordeel dat het potentiële risico op verlengd QT-interval en torsades de pointes afdoende tot een minimum kan worden beperkt door passende risicobeperkende maatregelen die gericht zijn op de vastgestelde risicofactoren en beperking van het gebruik van hydroxyzine, in het bijzonder in de risicogroepen. Een maximale dagdosis van 100 mg bleek werkzaam en goed verdraagbaar te zijn en het PRAC deed daarom op grond van farmacokinetische gegevens de aanbeveling de maximale dagdosis te beperken tot 100 mg per dag bij volwassenen, met overeenkomende veranderingen bij kinderen en ouderen. Het PRAC adviseerde daarnaast een zo kort mogelijke behandelingsduur aan te houden. Het PRAC deed de aanbeveling hydroxyzine te contra-indiceren bij patiënten met een bekend verworven of aangeboren verlengd QT-interval en bij patiënten met een bekende risicofactor voor een verlengd QT-interval, waaronder een bekende cardiovasculaire aandoening,

significant verstoorde elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), familiale voorgeschiedenis van plotselinge hartdood, significante bradycardie, gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen en/of torsades de pointes induceren. Bovendien werden nadere wijzigingen in de productinformatie doorgevoerd, waaronder een herziening van de dosering en een waarschuwing dat het gebruik bij ouderen niet wordt aanbevolen vanwege de anticholinerge effecten. Ook verzocht het PRAC de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen een brief ('Dear Healthcare Professional Communication', DHPC) te verspreiden, de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen te beoordelen en de risico's op verlengd QT-interval, torsades de pointes, ventriculaire aritmie, plotselinge dood en hartstilstand te blijven bewaken.

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding voor hydroxyzine-bevattende producten positief blijft, op voorwaarde dat de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en de aanvullende risicobeperkende maatregelen ten uitvoer worden gelegd.

Algehele conclusie en redenen voor de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC het geheel aan beschikbare gegevens met betrekking tot het potentiële risico op de ontwikkeling van een verlengd QT-interval en/of torsades de pointes na blootstelling aan hydroxyzine heeft bestudeerd, waaronder preklinische gegevens, klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens en veiligheidsgegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen, de indieningen van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen, alsook rapporten van het Paediatric Committee en de Geriatric Expert Group;
- het PRAC van oordeel was dat uit de beschikbare werkzaamheidsgegevens geen nieuwe punten van zorg naar voren kwamen;
- het PRAC van oordeel was dat de beschikbare veiligheidsgegevens het potentiële risico op een verlengd QT-interval bij gebruik van hydroxyzine bevestigen;
- het PRAC de bekende risicofactoren op een verlengd QT-interval heeft bestudeerd en van mening was dat het potentiële risico op een verlengd QT-interval afdoende tot een minimum kan worden beperkt door beperking van het gebruik van hydroxyzine, in het bijzonder voor patiënten in de risicogroepen;
- het PRAC heeft ingestemd met maatregelen, waaronder een herziening van de toediening, contra-indicaties bij patiënten met een bekend verworven of aangeboren verlengd QT-interval en patiënten met een bekende risicofactor voor een verlengd QT-interval, een waarschuwing dat het gebruik bij ouderen niet wordt aanbevolen vanwege het anticholinerge effect en een verzoek aan de houders van de vergunning voor het in de handel brengen om de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen te beoordelen,

concludeerde het PRAC dientengevolge dat de baten/risicoverhouding van de hydroxyzine-bevattende producten die in bijlage I worden genoemd gunstig blijft, met inachtneming van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en aanvullende activiteiten in het kader van geneesmiddelenbewaking en aanvullende risicobeperkende maatregelen.

Het PRAC deed daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd

en waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van de aanbeveling van het PRAC.

2 – Nadere toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft de CMD(h) ingestemd met de algehele wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling. De CMD(h) was echter van oordeel dat aanvullende veranderingen in de bewoording die was voorgesteld voor de samenvatting van de productkenmerken (SPC) en de bijsluiter nodig waren om de aanbeveling met betrekking tot de maximale dagdosis bij kinderen en jongeren met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg maar jonger dan 18 jaar op passende wijze toe te lichten. De CMD(h) merkte op dat de farmacokinetische gegevens die tijdens de procedure zijn beoordeeld erop wijzen dat de halfwaardetijd van hydroxyzine lineair met de leeftijd lijkt toe te nemen (de halfwaardetijd bij kinderen van 12 maanden is 4 uur, tegen 11 uur voor kinderen van 14 jaar, 14 uur bij volwassenen en 29 uur bij ouderen). Aangezien de aanbevolen dosis bij kinderen die minder dan 40 kg wegen 2 mg/kg/dag is, is de maximale dagdosis voor deze populatie 80 mg per dag. Aangezien een gewicht van 40 kg doorgaans wordt beschouwd het gewicht van een kind van 12 jaar te zijn, was de CMD(h) van oordeel dat op grond van de beschikbare farmacokinetische gegevens de maximale dagdosis voor volwassenen van 100 mg per dag ook als geschikt moet worden beschouwd voor kinderen met een gewicht van meer dan 40 kg. De CMD(h) wijzigde de productinformatie dienovereenkomstig, en herzag de bewoording van rubriek 4.2 van de SPC als volgt: *“Bij volwassenen en kinderen met een gewicht van meer dan 40 kg bedraagt de maximale dagdosis 100 mg per dag”* en verduidelijkte de bewoording van de aanbeveling bij kinderen met een gewicht tot 40 kg. De bewoording van rubriek 3 van de bijsluiter werd dienovereenkomstig gewijzigd.

Daarnaast kwam de CMD(h) overeen dat bij de doorvoering van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen eveneens de rubriek dosering dienen te herzien, waar nodig, om wijzigingen voortvloeiend uit de herziene aanbevelingen met betrekking tot de maximale dagdosis door te voeren. Deze wijzigingen dienen te worden ingediend binnen een type IB-wijziging.

Voor producten met een pediatrische formulering (siroop of orale oplossing) dient het ter beschikking stellen van een gepast meethulpmiddel te worden overwogen.

Overeenkomst van de CMD(h)

De CMD(h) stemt na bestudering van de aanbeveling van het PRAC in met de algehele wetenschappelijke conclusies van het PRAC en is het ermee eens dat de vergunningen voor het in de handel brengen van hydroxyzine-bevattende geneesmiddelen dienen te worden gewijzigd.