

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom ter podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Znanstveni zaključki in podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Hidroksizinijev klorid je antihistaminik prve generacije, ki je bil prvič odobren v petdesetih letih prejšnjega stoletja in je na voljo v 24 državah članicah EGP. Zdravila so bila odobrena po nacionalnih postopkih in se izdajajo le na recept za uporabo pri številnih indikacijah, med katerimi so zdravljenje anksioznih motenj in bolezni kože (na primer pruritusa, dermatitisa in urtikarije), predoperativna sedacija in zdravljenje motenj spanja.

Madžarski pristojni organ je bil 7. marca 2014 seznanjen z novimi podatki o možnem tveganju za razvoj podaljšanega intervala QT in/ali aritmije tipa Torsades de Pointes po izpostavljenosti hidroksizinu. Menil je, da je v interesu Unije, da zadevo napoti na Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Odbor so zaprosili, da pregleda razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo hidroksizin, zlasti ob upoštevanju možnega proaritmogenega učinka, pri vseh odobrenih indikacijah in ciljnih populacijah ter poda priporočilo o tem, ali je treba sprejeti kakršne koli regulativne ukrepe v zvezi z dovoljenji za promet z zdravilom. Odbor se je v okviru pregleda posvetoval z Odborom za pediatrijo (PDCO) in Strokovno skupino za geriatrijo (GEG) pri Evropski agenciji za zdravila.

Odbor PRAC je v okviru pregleda možnega tveganja za razvoj podaljšanega intervala QT in aritmije tipa Torsades de Pointes po izpostavljenosti hidroksizinu pregledal vse razpoložljive podatke, vključno s predkliničnimi podatki, kliničnimi podatki o učinkovitosti in varnosti ter podatki o varnosti iz obdobja trženja, ter mnenje odbora PDCO in skupine GEG. Menil je, da podatki o učinkovitosti niso vzbudili novih pomislekov. Na podlagi razpoložljivih predkliničnih podatkov je zaključil, da hidroksizin lahko blokira kanalčke hERG in druge vrste kanalčkov v srcu, zaradi česar lahko obstaja tveganje za podaljšanje intervala QT in dogodke, povezane s srčno aritmijo. Možno tveganje so potrdili klinični podatki in podatki iz obdobja trženja, ki so pokazali tudi, da populacijo s povečanim tveganjem sestavljajo bolniki z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so bolezni srca v anamnezi, sočasna zdravila, povezana s podaljšanjem intervala QT, in neravnovesje elektrolitov. To se ujema s konceptom repolarizacijske rezerve, za katerega naj bi bilo značilno, da je za izčrpanje repolarizacijske rezerve potrebno sočasno delovanje več dejavnikov, ki lahko posledično povzročijo pojav elektrofizioloških motenj srca.

Tveganje se ni razlikovalo glede na indikacije in na podlagi podatkov iz obdobja trženja ni bilo mogoče opaziti povezave med odmerkom in učinkom, čeprav klinični podatki kažejo, da je zaviralni učinek hidroksizina na hERG odvisen od odmerka. Odbor PRAC je menil, da je možno tveganje za podaljšanje intervala QT in aritmijo tipa Torsades de Pointes mogoče zadovoljivo zmanjšati z ustreznimi ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki bi bili usmerjeni na opredeljene dejavnike tveganja in bi omejili uporabo hidroksizina, zlasti pri populacijah s povečanim tveganjem. Ugotovljeno je bilo, da je največji dnevni odmerek 100 mg učinkovit in da ga bolniki dobro prenašajo, zato je odbor PRAC na podlagi farmakokinetičnih podatkov priporočil, da se največji dnevni odmerek pri odraslih omeji na 100 mg na dan, pri pediatrični in starejši populaciji pa ustrezno spremeni. Priporočil je tudi, naj bo zdravljenje čim krajše. Poleg tega je priporočil, da je hidroksizin kontraindiciran pri bolnikih z znanim pridobljenim ali prirojenim podaljšanim intervalom QT ter pri tistih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, med katerimi so znana bolezen srca in ožilja, znatno neravnovesje elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), nenadna srčna smrt v družinski anamnezi, znatna bradikardija ter sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT in/ali povzročajo aritmijo tipa Torsades de Pointes. Poleg tega je uvedel dodatne spremembe informacij o zdravilu, med drugim ponovni pregled odmerjanja in opozorilo, da uporaba pri starejših ni priporočljiva zaradi antiholinergičnih učinkov. Prav tako je zahteval, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom pošljejo „neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem“ (DHPC), ocenijo učinkovitost ukrepov za zmanjšanje tveganja in še naprej spremljajo tveganja za

podaljšanje intervala QT, aritmijo tipa Torsades de Pointes, ventrikularno aritmijo, nenadno smrt in zastoj srca.

Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo hidroksizin, še naprej pozitivno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in izvajajo dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke v zvezi z možnim tveganjem za razvoj podaljšane intervala QT in/ali aritmije tipa Torsades de Pointes po izpostavljenosti hidroksizinu, vključno s predkliničnimi podatki, kliničnimi podatki o učinkovitosti in varnosti ter podatki o varnosti iz obdobja trženja, dokumentacijo, ki so jo predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom ter poročila Odbora za pediatrijo in Strokovne skupine za geriatrijo;
- odbor PRAC je menil, da podatki o učinkovitosti niso vzbudili novih pomislekov;
- odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o varnosti potrjujejo možno tveganje za podaljšanje intervala QT, povezano z uporabo hidroksizina;
- odbor PRAC je proučil znane dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT in menil, da je možno tveganje za podaljšanje intervala QT mogoče zadovoljivo zmanjšati z omejitvijo uporabe hidroksizina, zlasti pri populacijah bolnikov s povečanim tveganjem;
- odbor PRAC se je dogovoril o ukrepih, ki vključujejo ponovni pregled odmerjanja, kontraindikacije pri bolnikih z znanim pridobljenim ali prirojenim podaljšanim intervalom QT ter bolnikov z znanim dejavnikom tveganja za podaljšanje intervala QT, opozorilo, da uporaba pri starejših ni priporočljiva zaradi antiholinergičnih učinkov, in zahtevo, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ocenijo učinkovitost ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Posledično je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo hidroksizin in so navedena v Prilogi I, še naprej ugodno če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu ter dodatne dejavnosti farmakovigilance in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Odbor PRAC je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki so navedena v Prilogi I, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC.

Znanstveni zaključki in podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Potem ko je skupina CMDh pregledala priporočilo odbora PRAC, se je strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo. Vendar pa je menila, da so potrebne dodatne spremembe predlaganega besedila povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo za zagotovitev ustreznih smernic v zvezi s priporočili o najvišjem dnevnem odmerku pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, s telesno maso nad 40 kg. Skupina CMDh je upoštevala, da farmakokinetični podatki, ki so bili pregledani med postopkom, kažejo, da se razpolovna doba hidroksizina verjetno linearno povečuje z leti (razpolovna doba pri otrocih, starih 12 mesecev, je štiri ure, pri otrocih, starih 14 let, 11 ur, pri odraslih 14 ur, pri starejših pa 29 ur). Priporočeni odmerek pri otrocih s telesno maso manj kot 40 kg znaša 2 mg/kg/dan, kar pomeni, da je največji dnevni odmerek pri tej populaciji 80 mg na dan. Ker na splošno velja, da telesna masa 40 kg

ustreza telesni masi otroka, starega 12 let, je skupina CMDh menila, da bi bil glede na razpoložljive farmakokinetične podatke največji dnevni odmerek 100 mg na dan za odrasle primeren tudi za otroke s telesno maso več kot 40 kg. V skladu s tem je spremenila informacije o zdravilu, pri čemer je popravila besedilo poglavja 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila na naslednji način: „*Pri odraslih in otrocih s telesno maso več kot 40 kg je največji dnevni odmerek 100 mg na dan,*“ in dodala pojasnilo k besedilu priporočila pri otrocih s telesno maso do 40 kg. Besedilo poglavja 3 navodila za uporabo je bilo prav tako ustrezno spremenjeno.

Poleg tega se je skupina CMDh strinjala, da morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom pri izvajanju dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu ustrezno popraviti tudi poglavje o odmerjanju, da uvedejo vse morebitne spremembe, ki izhajajo iz popravljenih priporočil o največjem dnevnem odmerku. Te spremembe je treba predložiti v okviru vloge za spremembo tipa IB.

Pri zdravilih v farmacevtski obliki, namenjeni pediatrični populaciji (sirup ali peroralna raztopina), je treba razmisliti o tem, da bi priložili ustrezen odmerni pripomoček.

Sporazum skupine CMDh

Po proučitvi priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala z njegovimi splošnimi znanstvenimi zaključki in tudi s tem, da je treba dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo hidroksizin, spremeniti.