

Příloha I

**Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, síly, způsoby podání,
držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	UCB Pharma GmbH Geiselbergstraße 17-19 1110 Wien Austria	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax 25 mg - Filmtabletten	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Belgie	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Belgie	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Belgie	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	100 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Bulharsko	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Bulharsko	Actavis EAD 29 Atanas Dukov Str. Sofia 1407 Bulgaria	hydroxyzini dihydrochloridum	Neurolox	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Kypr	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Kypr	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Česká republika	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Dánsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	2 mg/ml	perorální roztok	perorální podání
Dánsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Dánsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Finsko	UCB Pharma Oy Finland Itsehallintokuja 6 02600 ESPOO Finland	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Finsko	UCB Pharma Oy Finland Itsehallintokuja 6 02600 ESPOO Finland	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Francie	UCB Pharma S.A. 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX 100 mg, comprimé pelliculé sécable	100 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	UCB Pharma S.A. 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX 100 mg/2 ml, solution injectable	100 mg/2 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Francie	UCB Pharma S.A. 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	UCB Pharma S.A. 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX sirup	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Francie	Laboratoire Renaudin Z A. Errobi Itxassou 64250 Cambo les Bains France	hydroxyzini dihydrochloridum	HYDROXYZINE RENAUDIN 100 mg /2 ml, solution injectable	100 mg/2 ml	injekční roztok	intravenózní podání
Francie	Inopharm limited 7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor PO Box 24854 1304 Nicosia Cyprus	hydroxyzini dihydrochloridum	HYDROLAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Francie	Inopharm limited 7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor PO Box 24854 1304 Nicosia Cyprus	hydroxyzini dihydrochloridum	HYDROXYZINE INOPHARM 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	Inopharm limited 7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor PO Box 24854 1304 Nicosia Cyprus	hydroxyzini dihydrochloridum	RAXTA 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	Inopharm limited 7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor PO Box 24854 1304 Nicosia Cyprus	hydroxyzini dihydrochloridum	TADRO 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	Arrow Generiques 26 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	hydroxyzini dihydrochloridum	HYDROXYZINE ARROW 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim Germany	hydroxyzini dihydrochloridum	AH 3 N Tabletten	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim Germany	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax Tabletten	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Řecko	Olvos Science AE Eleftherias 4 145 64, Kifisia Greece	hydroxyzinum	EFIDAC	5%	gel	kožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Řecko	UCB A.E. Ag. Dimitriou 63 17456, Alimos, Athens Greece	hydroxyzinum	ATARAX	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Řecko	UCB A.E. Ag. Dimitriou 63 17456, Alimos, Athens Greece	hydroxyzinum	ATARAX	100 mg/2 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Řecko	UCB A.E. Ag. Dimitriou 63 17456, Alimos, Athens Greece	hydroxyzinum	ATARAX	10 mg/5 ml	perorální roztok	perorální podání
Řecko	UCB A.E. Ag. Dimitriou 63 17456, Alimos, Athens Greece	hydroxyzinum	ATARAKoX	100 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Řecko	Uni-Pharma Kleon Tsetis Farmakeftika Ergastria ABEE 14 Km. Nat. Road Athens-Lamia 14564, K. Kifisia Greece	hydroxyzinum	IREMOFAR	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Řecko	Uni-Pharma Kleon Tsetis Farmakeftika Ergastria ABEE 14 Km. Nat. Road Athens-Lamia 14564, K. Kifisia Greece	hydroxyzinum	IREMOFAR	10 mg/5 ml	perorální roztok	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Řecko	Uni-Pharma Kleon Tsetis Farmakeftika Ergastria ABEE 14 Km. Nat. Road Athens-Lamia 14564, K. Kifisia Greece	hydroxyzinum	IREMOFAR	5%	gel	kožní podání
Maďarsko	UCB Magyarország Kft. Árpád fejedelem útja 26-28 1023 Budapest Hungary	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax 25 mg filmtabletta	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Island	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	2 mg/ml	perorální roztok	perorální podání
Island	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Irsko	UCB Pharma Ireland Ltd United Drug House Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	hydroxyzini dihydrochloridum	Ucerax 10mg/5ml Syrup	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Irsko	UCB Pharma Ireland Ltd United Drug House Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	hydroxyzini dihydrochloridum	Ucerax 25mg Film-coated Tablets	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Itálie	UCB Pharma S.p.a. Via Gadames 57 20151 Milano Italy	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Itálie	UCB Pharma S.p.a. Via Gadames 57 20151 Milano Italy	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Itálie	UCB Pharma S.p.a. Via Gadames 57 20151 Milano Italy	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX	100 mg/2 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Lucembursko	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Lucembursko	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Lucembursko	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	100 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Malta	Alliance Pharmaceuticals Limited Avonbridge House Bath Road, Chippenham Wiltshire SN15 2BB United Kingdom	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax 10mg tablets	10 mg	tableta	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Malta	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax 25mg tablets	25 mg	tableta	perorální podání
Malta	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax Syrup 0.2%	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Norsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzinum	Atarax	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Norsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzinum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Polsko	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Polsko	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. ul. Partyzancka 133/151 95-200 Pabianice Poland	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum Aflofarm	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Polsko	Biogened S.A ul. Pojezierska 99 91-342 Łódź Poland	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum Biogened	1,6 mg/g	sirup	perorální podání
Polsko	Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA ul. J. Lea 208 30-133 Kraków Poland	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum Espefa	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Polsko	Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA ul. J. Lea 208 30-133 Kraków Poland	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum Espefa	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA ul. J. Lea 208 30-133 Kraków Poland	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum Espefa	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Poland	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum Teva	50 mg/ml	infuzní roztok	intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Polsko	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 17000 Praha 7 PSC 170 00 Holesovice Czech Republic	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum VP	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Polsko	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 17000 Praha 7 PSC 170 00 Holesovice Czech Republic	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum VP	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 17000 Praha 7 PSC 170 00 Holesovice Czech Republic	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzinum VP	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Portugalsko	UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Rua Victor Câmara, Edifício Q 60, D. Maria I, Piso 1 Fracção D, Quinta da Fonte 2770-229 Paço de Arcos Portugal	hydroxyzinum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Portugalsko	UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Rua Victor Câmara, Edifício Q 60, D. Maria I, Piso 1 Fracção D, Quinta da Fonte 2770-229 Paço de Arcos Portugal	hydroxyzinum	Atarax	2 mg/ml	sirup	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Slovenská republika	UCB s.r.o Thámová 13 180 00 Praha 8 Czech Republic	hydroxyzinum	ATARAX	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	UCB Pharma, S.A. Paseo de la Castellana 141 planta 15 Madrid 28046 Spain	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX 25 mg COMPRIMIDOS	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	UCB Pharma, S.A. Paseo de la Castellana 141 planta 15 Madrid 28046 Spain	hydroxyzini dihydrochloridum	ATARAX 2mg/ml JARABE	2 mg/ml	sirup	perorální podání
Španělsko	DERMOGEN PHARMA, S.A. Aragoneses, 15 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	hydroxyzini dihydrochloridum propyphenazonum codeini phosphas	DOLODENS GRAGEAS	15 mg 100 mg 10 mg	tableta	perorální podání
Švédsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Švédsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Švédsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax	2 mg/ml	perorální roztok	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Nizozemsko	UCB Pharma B.V. Lage Mosten 33 4822 NK BREDA The Netherlands	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzine-2 HCl 10	10 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Nizozemsko	UCB Pharma B.V. Lage Mosten 33 4822 NK BREDA The Netherlands	hydroxyzini dihydrochloridum	Hydroxyzine-2 HCl 25	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Velká Británie	UCB Pharma Limited 208 Bath Road, Slough Berkshire SL1 3WE United Kingdom	hydroxyzini dihydrochloridum	Ucerax 10mg/5ml Syrup	2 mg/ml	perorální roztok	perorální podání
Velká Británie	UCB Pharma Limited 208 Bath Road, Slough Berkshire SL1 3WE United Kingdom	hydroxyzini dihydrochloridum	Ucerax 25 mg film-coated tablets	25 mg	potahovaná tableta	perorální podání
Velká Británie	Alliance Pharmaceuticals Limited Avonbridge House Bath Road, Chippenham Wiltshire SN15 2BB United Kingdom	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax 10mg film-coated tablets	10 mg	tableta	perorální podání
Velká Británie	Alliance Pharmaceuticals Limited Avonbridge House Bath Road, Chippenham Wiltshire SN15 2BB United Kingdom	hydroxyzini dihydrochloridum	Atarax 25mg film-coated tablets	25 mg	obalená tableta	perorální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrací a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Vědecké závěry a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Hydroxyzin hydrochlorid je antihistaminikum první generace, které bylo poprvé registrováno v 50. letech 20. století a které je dostupné ve 24 členských státech EHP. Přípravky jsou registrovány na vnitrostátní úrovni jako léčivé přípravky pouze na lékařský předpis pro použití u řady indikací včetně léčby úzkostných poruch, kožních onemocnění (např. svědění, dermatitidy či kopřivky), k předoperační sedaci a k léčbě poruch spánku.

Příslušný maďarský orgán byl dne 7. března 2014 informován o nových údajích týkajících se možného rizika rozvoje prodloužení QT intervalu a/nebo vzniku tachykardií typu torsade de pointes po expozici hydroxyzinu. Příslušný maďarský orgán usoudil, že je v zájmu Unie předat podle článku 31 směrnice 2001/83/ES záležitost Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Výbor PRAC byl požádán, aby přezkoumal poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících hydroxyzin, zejména vzhledem k úvahám o jejich proarytmogenním potenciálu ve všech registrovaných indikacích a u všech cílových populací, a aby vydal doporučení ohledně toho, zda mají být u těchto rozhodnutí o registraci přijata regulační opatření. V kontextu tohoto přezkoumání výbor PRAC konzultoval otázky s pediatrickým výborem (PDCO) agentury EMA a skupinou odborníků na geriatrii (GEG).

V kontextu tohoto přezkoumání možného rizika rozvoje prodlouženého QT intervalu a tachykardií typu torsade de pointes po expozici hydroxyzinu výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje, včetně preklinických údajů, údajů o klinické účinnosti a bezpečnosti a údajů o bezpečnosti z období po uvedení přípravku na trh i vstupní údaje od výboru PDCO a skupiny GEG. Výbor PRAC usoudil, že údaje o účinnosti nezakládají důvod k novým obavám. Na základě dostupných neklinických údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že hydroxyzin může potenciálně blokovat kanály hERG a další typy srdečních kanálů, což může vést k potenciálnímu riziku prodloužení QT intervalu a příhod srdeční arytmie. Toto potenciální riziko bylo potvrzeno klinickými údaji i údaji z období po uvedení přípravku na trh, na jejichž základě byla také identifikována riziková populace, sestávající z pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, např. se srdečním onemocněním v anamnéze, souběžnou medikací spojenou s prodloužením QT intervalu a s elektrolytovými dysbalancemi. To je v souladu s konceptem repolarizační rezervy, který říká, že k vyčerpání repolarizační rezervy vedoucím k výskytu srdečních elektrofyziologických poruch je nutné souběžné působení více faktorů.

Riziko se mezi indikacemi neliší a na základě údajů z období po uvedení přípravku na trh nebyl pozorován efekt dávky, přestože preklinické údaje naznačují, že hydroxyzin má na hERG na dávce závislý inhibiční efekt. Výbor PRAC usoudil, že možné riziko prodloužení QT intervalu a tachykardií typu torsade de pointes může být v dostatečné míře minimalizováno prostřednictvím vhodných opatření k minimalizaci rizik zaměřených na zjištěné rizikové faktory a omezením používání hydroxyzinu, zejména u rizikových populací. Bylo zjištěno, že maximální denní dávka 100 mg je účinná a dobře snášená, a výbor PRAC proto na základě farmakokinetických údajů doporučil omezení maximální denní dávky u dospělých na 100 mg denně, s odpovídajícími změnami v pediatrické populaci a u starších osob. Výbor PRAC také doporučil, aby doba trvání léčby bylo co nejkratší. Výbor PRAC doporučil kontraindikaci hydroxyzinu u pacientů se známým získaným či vrozeným prodloužením QT intervalu i u pacientů se známým rizikovým faktorem prodloužení QT intervalu včetně známého kardiovaskulárního onemocnění, významných elektrolytových dysbalancí (hypokalemie, hypomagnezémie), rodinné anamnézy náhlého srdečního úmrtí, významné bradykardie, souběžného použití s dalšími léčivy, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a/nebo způsobují tachykardie typu torsade de pointes. Do informací o přípravku byly navíc zapracovány další změny, včetně revidovaného dávkování a upozornění, že použití u starších osob se nedoporučuje z důvodu anticholinergních účinků. Výbor PRAC také požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby rozeslali přímé sdělení pracovníkům ve zdravotnictví, zhodnotili účinnost opatření

k minimalizaci rizik a pokračovali i nadále v monitorování rizik prodloužení QT intervalu, tachykardií typu torsade de pointes, komorové arytmie, náhlého úmrtí a srdeční zástavy.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících hydroxyzin zůstává příznivý za předpokladu, že budou zapracovány odsouhlasené změny v informacích o přípravku a další opatření k minimalizaci rizik.

Vědecké závěry a zdůvodnění změny registrací

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES;
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje související s možným rizikem rozvoje prodloužení QT intervalu a/nebo tachykardií typu torsade de pointes po expozici hydroxyzinu, včetně preklinických údajů, údajů o klinické účinnosti a bezpečnosti a údajů o bezpečnosti z období po uvedení přípravku na trh, údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci i zpráv pediatrického výboru a skupiny odborníků na geriatrii;
- výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje o účinnosti nezakládají žádné nové obavy;
- výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje o bezpečnosti potvrzují možné riziko prodloužení QT intervalu spojené s použitím hydroxyzinu;
- výbor PRAC zvážil známé rizikové faktory prodloužení QT intervalu a dospěl k názoru, že možné riziko prodloužení QT intervalu může být v dostatečné míře minimalizováno omezením použití hydroxyzinu, zejména u rizikových populací pacientů;
- výbor PRAC odsouhlasil opatření včetně revize dávkování, kontraindikací u pacientů se známým získaným či vrozeným prodloužením QT intervalu a u pacientů se známým rizikovým faktorem prodloužení QT intervalu, upozornění, že použití u starších osob se nedoporučuje z důvodu anticholinergního účinku, a požadavku, aby držitelé rozhodnutí o registraci zhodnotili účinnost opatření k minimalizaci rizik;

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících hydroxyzin uvedených v příloze I zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku, další farmakovigilanční aktivity a další opatření k minimalizaci rizik.

Výbor PRAC proto doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující hydroxyzin uvedené v příloze I, přičemž příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III doporučení výboru PRAC.

2 – Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasila skupina CMDh s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Skupina CMDh ovšem usoudila, že ve znění navrženém pro souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci jsou nutné další změny, které zajistí dostatečné vodítko u doporučení ohledně maximální denní dávky u dětí a dospívajících nad 40 kg tělesné hmotnosti, ale mladších 18 let věku. Skupina CMDh konstatovala, že farmakokinetické údaje přezkoumané během postupu naznačují, že poločas hydroxyzinu zřejmě stoupá lineárně s věkem (poločas u dětí ve věku 12 měsíců je 4 hodiny oproti 11 hodinám u dětí ve věku 14 let, 14 hodinám u dospělých a 29 hodinám u starších osob). Protože u dětí s tělesnou hmotností pod 40 kg se doporučují 2 mg/kg/den, maximální denní dávka u této populace činí 80 mg za den. Protože tělesná hmotnost

40 kg je obecně považována za hmotnost 12letého dítěte, skupina CMDh usoudila, že na základě dostupných farmakokinetických údajů lze maximální denní dávku u dospělých 100 mg na den považovat za přiměřenou také u dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg. Skupina CMDh podle toho pozměnila informace o přípravku, přičemž znění bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku upravila na: „U dospělých a dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg je maximální denní dávka 100 mg na den“ a upřesnila znění doporučení u dětí do 40 kg hmotnosti. Znění bodu 3 příbalové informace bylo příslušným způsobem pozměněno.

Skupina CMDh dále odsouhlasila, že při zapracovávání odsouhlasených změn do informací o přípravku by držitelé rozhodnutí o registraci měli také příslušným způsobem revidovat bod dávkování a zařadit veškeré změny vycházející z revidovaného doporučení pro maximální denní dávku. Tyto změny by měly být předloženy v rámci změny typu IB.

U přípravků s pediatrickou lékovou formou (sirupů či perorálních roztoků) je nutné zvážit přiložení vhodného odměrného prostředku.

Dohoda koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC souhlasí s celkovými vědeckými závěry výboru PRAC a souhlasí s tím, že by rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících hydroxyzin měla být pozměněna.

Příloha III

Dodatky k příslušným bodům souhrnu údajů o přípravku a příbalovým informacím

Poznámka:

Tyto dodatky k příslušným bodům souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou výsledkem referral procedury (přezkoumání).

Informace o přípravku mohou být následně aktualizovány kompetentními orgány členského státu, a to dle potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem, a v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4, hlavy III směrnice 2001/83/ES.

I. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Bod 4.2 Dávkování a způsob podání

Tento bod se musí být upravit tak, aby zahrnoval níže uvedený text:

[Název přípravku] je třeba užívat v nejnižší účinné dávce a po co nejkratší dobu.

U dospělých a dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg je maximální denní dávka 100 mg.

U starších pacientů je maximální denní dávka 50 mg (viz bod 4.4).

Maximální denní dávka u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg je 2 mg/kg/den

Bod 4.3 Kontraindikace

Následující text se musí přidat do tohoto bodu:

Pacienti se známým získaným nebo vrozeným prodloužením intervalu QT.

Pacienti se známým rizikovým faktorem prodloužení QT intervalu, včetně známého kardiovaskulárního onemocnění, významné poruchy rovnováhy elektrolytů (hypokalémie, hypomagnezémie), s rodinnou anamnézou náhlé srdeční smrti, významnou bradykardií a při současném užívání jiných léků, o kterých je známo, že prodlužují interval QT a/nebo vedou k indukci torsade de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Následující text se musí přidat do tohoto bodu:

Kardiovaskulární účinky

Hydroxyzin je spojován s prodloužením QT intervalu na EKG. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících hydroxyzin objevily případy prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. U většiny těchto pacientů byly přítomny další rizikové faktory, abnormality elektrolytů a současně podávané léky, které k tomu mohly přispět (viz bod 4.8).

Hydroxyzin by měl být užíván v nejnižší účinné dávce a po co nejkratší dobu.

Léčbu hydroxyzinem je nutno ukončit, pokud se objeví známky a příznaky, které mohou souviset se srdeční arytmií, a pacienti musí ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Pacienti musí být poučeni o nutnosti ihned hlásit jakékoli srdeční příznaky.

Starší pacienti

Podávání hydroxyzinu u starších pacientů se nedoporučuje z důvodu snížené eliminace hydroxyzinu v této populaci v porovnání s dospělými pacienty a zvýšeného rizika nežádoucích účinků (např. anticholinergních účinků) (viz body 4.2 a 4.8).

Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující text se musí přidat do tohoto bodu:

Kontraindikované kombinace

Riziko srdečních arytmií se zvyšuje při současném podávání hydroxyzinu s léky, u nichž je známo, že vedou k prodloužení QT intervalu a/nebo k indukci torsade de pointes, což jsou například antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol), některá antihistaminika, některá antipsychotika (např. haloperidol), některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram), některá antimalarika (např. meflochin), některá antibiotika (např. erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin), některé antifungální látky (např. pentamidin), některé gastrointestinální léky (např. prukaloprid), některé léky užívané u zhoubných nádorů (např. toremifen, vandetanib), a methadon. Proto jsou tyto kombinace kontraindikovány (viz bod 4.3).

Kombinace vyžadující opatrnost

Opatrnosti je třeba u přípravků, které vyvolávají bradykardii a hypokalémii.

Následující text musí být uveden v tomto bodě:

Kombinace vyžadující opatrnost

Hydroxyzin je metabolizován alkohol-dehydrogenázou a CYP3A4/5 a zvýšené koncentrace hydroxyzinu v krvi jsou očekávány, pokud je hydroxyzin podáván současně s léky, o kterých je známo, že jsou silnými inhibitory těchto enzymů.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující text se musí přidat do tohoto bodu:

Není známo: komorové arytmie (např. torsade de pointes), prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4)

II. Příbalová informace

Následující text se musí vložit do příslušných bodů:

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

<Neužívejte><Nepoužívejte><přípravek>X<:>

- pokud se na Vašem EKG (elektrokardiogramu) objeví odchylka srdečního rytmu nazývaná „prodloužení QT intervalu“
- pokud máte nebo jste měl(a) onemocnění srdce a cév nebo pokud je Vaše tepová frekvence velmi nízká
- pokud máte nízkou hladinu solí v těle (např. nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku)
- pokud užíváte některé léky na problémy se srdečním rytmem nebo léky, které mohou mít na srdeční rytmus vliv (viz "Další léčivé přípravky a X")
- pokud kdokoli z Vašich blízkých příbuzných náhle zemřel na srdeční onemocnění

Upozornění a opatření

X může být spojen se zvýšeným rizikem poruchy srdečního rytmu, které může ohrozit život. Z tohoto důvodu oznamte svému lékaři, zda máte nějaké srdeční potíže nebo zda užíváte jakékoli další léky včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Při užívání X vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví srdeční potíže, jako je bušení srdce (palpitace), obtíže s dechem, ztráta vědomí. Léčbu hydroxyzinem je nutno ukončit.

Další léčivé přípravky a X

<Informujte svého <lékaře><nebo><lékárníka> o všech lécích, které <užíváte><používáte>, které jste v nedávné době <užíval(a)><používal(a)> nebo které možná budete <užívat><používat>.

To zahrnuje také jakékoli léčivé přípravky dostupné bez lékařského předpisu. X může ovlivnit jiné léčivé přípravky nebo jimi může být ovlivněn.

Neužívejte X, pokud užíváte léky, které se užívají k léčbě následujících stavů:

- bakteriální infekce (např. antibiotika erythromycin, moxifloxacin a levofloxacin)
- plísňové infekce (např. pentamidin)
- srdeční potíže nebo vysoký krevní tlak (např. amiodaron, chinidin, disopyramid, sotalol)
- psychózy (např. haloperidol)
- deprese (např. citalopram, escitalopram)
- poruchy týkající se žaludku a střev (např. prukaloprid)
- alergie
- malárie (např. meflochin)
- zhoubné nádory (např. toremifen, vandetanib)
- zneužívání léků nebo silná bolest (methadon)

Bod 3. Jak se <přípravek> X <užívá> <používá>

<Vždy <užívejte><používejte> tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárnika>. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým <lékařem><nebo><lékárníkem>.>

X je nutno užívat v nejnižší účinné dávce a doba léčby má být co nejkratší.

U dospělých pacientů a dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg je maximální denní dávka 100 mg u všech indikací.

U starších pacientů je maximální denní dávka 50 mg.

U dětí s tělesnou hmotností do 40 kg je maximální denní dávka 2 mg/kg/den.

<Jestliže jste <užil(a)> <použil(a)> více <přípravku>X, než jste měl(a)>

Pokud jste užil(a) vyšší dávku X, než jste měl(a), ihned kontaktujte [doplňte se na národní úrovni], zejména pokud došlo k užití nadměrné dávky u dítěte. V případě předávkování lze zahájit léčbu příznaků. Je možno sledovat EKG kvůli možnému problému se srdečním rytmem, jako je prodloužení QT intervalu nebo torsade de pointes.

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit)

Přestaňte užívat tento přípravek a ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví jakékoli problémy se srdečním rytmem, jako je bušení srdce, obtíže s dechem nebo ztráta vědomí.

Příloha IV

Harmonogram plnění dohody

Harmonogram plnění dohody

Přijetí dohody skupinou CMDh:	březen 2015
Předání přeložených příloh této dohody příslušným vnitrostátním orgánům:	17. dubna 2015
Plnění dohody členskými státy (předložení změny typu IB držitelem rozhodnutí o registraci):	19. června 2015