

## **Liite II**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRACin) suositukseen liittyvien erojen tieteellisistä perusteista**

## **Tieteelliset johtopäätökset yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRACin) suositukseen liittyvien erojen tieteellisistä perusteista**

Hydroksitsiinihydrokloridi on ensimmäisen sukupolven antihistamiini. Se hyväksyttiin ensimmäisen kerran 1950-luvulla, ja sitä on saatavana Euroopan talousalueen 24 jäsenvaltiossa. Valmisteet on hyväksytty kansallisesti. Niitä saa vain lääkärin määräyksestä, ja niillä on lukuisia käyttöaiheita, kuten ahdistuneisuushäiriöiden, ihosairauksien (esimerkiksi kutinan, ihotulehduksen tai nokkosihottuman) hoito, leikkausta edeltävä sedaatio ja unihäiriöiden hoito.

Unkarin toimivaltainen viranomaisiin sai 7. maaliskuuta 2014 uusia tietoja, joiden mukaan valmisteeseen liittyy QT-ajan pitenemisen ja/tai kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen mahdollinen riski hydroksitsiinille altistumisen jälkeen. Unkarin toimivaltainen viranomaisiin katsoi, että on unionin edun mukaista siirtää asia lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRACin) käsiteltäväksi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti. PRACia pyydettiin arvioimaan hydroksitsiiniä sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde ja ottamaan huomioon etenkin niiden proarytmogeeninen potentiaali kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa ja kohderyhmissä sekä antamaan suositus siitä, olisiko myyntilupien osalta ryhdyttävä sääntelytoimiin. Arvioinnin yhteydessä PRAC kuuli Euroopan lääkeviraston lastenlääkekomiteaa (PDCO:ta) ja geriatrian asiantuntijaryhmää (GEG:tä).

PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, myös prekliiniset, kliinistä tehoa sekä turvallisuutta koskevat ja markkinoille tulon jälkeiset turvallisuutta koskevat tiedot. Lisäksi komitea otti huomioon PDCO:n ja GEG:n näkemykset arvioidessaan mahdollista QT-ajan pitenemisen ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riskiä hydroksitsiinille altistumisen jälkeen. PRAC katsoi, ettei tehoa koskevista tiedoista noussut esiin uusia huolenaiheita. Saatavilla olevien eikliinisten tietojen perusteella PRAC totesi, että hydroksitsiini saattaa salvata hERG-kanavia ja muuntotyypisiä sydämeen liittyviä kanavia, jolloin QT-ajan pitenemisen ja rytmihäiriötapahtumien riski on mahdollinen. Tämä mahdollinen riski vahvistui kliinisten ja markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella, ja näissä tiedoissa riskipotilasryhmäksi määritettiin potilaat, joilla on QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä, kuten aiempia sydänsairauksia, samanaikaisesti käytettäviä lääkkeitä, joihin liittyy QT-ajan piteneminen, ja elektrolyyttiepätasapainoa. Tämä on linjassa repolarisaatioreservin käsitteen kanssa. Sen mukaan repolarisaatioreservin tyhjeneminen edellyttää useiden tekijöiden samanaikaista vaikutusta, jolloin sydämessä alkaisi esiintyä sähköfysiologisia häiriöitä.

Riski oli sama kaikissa käyttöaiheissa, eikä annokseen liittyvää vaikutusta voitu havaita markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella, siitä huolimatta, että prekliinisissä tiedoissa oli viitteitä siitä, että hydroksitsiinin hERG-kanavia salpaava vaikutus on annosriippuvainen. PRAC katsoi, että QT-ajan pitenemisen ja kääntyvien kärkien takykardian mahdollista riskiä voidaan pienentää riittävästi asianmukaisilla riskinminimointitoimilla, jotka kohdistetaan tunnistettuihin riskitekijöihin, ja rajoittamalla hydroksitsiinin käyttöä varsinkin riskialttiissa potilasryhmissä. Päivittäisen enimmäisannoksen, 100 mg, havaittiin olevan tehokas ja hyvin siedetty. Siksi PRAC suositteli, että päivittäinen enimmäisannos rajataan aikuisten osalta 100 mg:aan päivässä, ja lapsipotilaiden ja iäkkäiden potilaiden annostusta muutetaan vastaavasti farmakokineettisten tietojen mukaan. Lisäksi PRAC suositteli, että hoidon tulisi kestää mahdollisimman lyhyen aikaa. PRAC suositteli, että hydroksitsiini olisi määritettävä vasta-aiheiseksi potilaille, joiden QT-ajan tiedetään olevan pidentynyt (hankitusti tai synnynnäisesti), ja potilaille, joilla tiedetään olevan QT-ajan pitenemisen riskitekijä, kuten tiedossa oleva kardiovaskulaarinen sairaus, merkittävä elektrolyyttiepätasapaino (hypokalemia, hypomagnesemia), äkillisiä sydänkuolemia suvussa, merkittävä bradykardia tai samanaikainen lääkitys sellaisilla lääkkeillä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja/tai aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa. Lisäksi valmistetietoihin tehtiin muita muutoksia, kuten annostuksen tarkistus ja varoitus siitä, ettei lääkkeen käyttöä iäkkäillä potilailla

suositella antikolinergisten vaikutusten vuoksi. PRAC pyysi myyntiluvan haltijoita laatimaan myös suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen (DHPC:n), arvioimaan riskinminimointitoimien tehokkuutta ja jatkamaan QT-ajan pitenemisen, kääntyvien kärkein takykardian, kammiooperäisten rytmihäiriöiden, äkkikuoleman ja sydänpysähdyksen riskien seuraamista.

PRAC päätti, että hydroksitsiiniä sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja että riskinminimoinnin lisätoimet toteutetaan.

### **Johtopäätökset ja perusteet myyntilupien muuttamiselle**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn.
- PRAC arvioi kaikki saatavissa olevat tiedot, jotka liittyvät QT-ajan pitenemisen ja/tai kääntyvien kärkein takykardian kehittymisen mahdolliseen riskiin hydroksitsiinille altistumisen jälkeen. Tietoihin sisältyivät prekliiniset tiedot, kliiniset tehoon ja turvallisuuteen liittyvät tiedot sekä markkinoille tulon jälkeiset turvallisuutta koskevat tiedot, myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot sekä lastenlääkekomitean ja geriatrian asiantuntijaryhmän raportit.
- PRAC katsoi, ettei tehoa koskevista tiedoista noussut esiin uusia huolenaiheita.
- PRAC totesi, että saatavilla olevat turvallisuutta koskevat tiedot vahvistavat, että hydroksitsiinin käyttöön liittyvä mahdollinen QT-ajan pitenemisen riski.
- PRAC arvioi QT-ajan pitenemiseen liittyvät tunnetut riskitekijät ja katsoi, että tätä mahdollista riskiä voidaan minimoida riittävästi rajoittamalla hydroksitsiinin käyttöä varsinkin riskialttiissa potilasryhmissä.
- PRAC päätti tarvittavista toimenpiteistä, joita olivat annostuksen tarkistus, vasta-aiheisuus potilailla, joiden QT-aika on pidentynyt (hankitusti tai synnynnäisesti), ja potilailla, joilla on tunnettu QT-ajan pitenemiseen liittyvä riskitekijä; varoitus siitä, ettei valmisteeseen käytä suositella iäkkäillä potilailla antikolinergisen vaikutuksen vuoksi, sekä myyntiluvan haltijoille kohdistettu pyyntö arvioida riskinminimointitoimien teho.

PRAC katsoi, että liitteessä I määritettyjen hydroksitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja kunhan lääketurvatoimintaan ja riskinminimointiin liittyvät lisätoimet toteutetaan.

Näin ollen PRAC suositteli, että liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan; valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty PRACin suosituksen liitteessä III.

### **2 – Yksityiskohtainen selvitys PRACin suosituksen liittyvien erojen tieteellisistä perusteista**

Arvioituaan PRACin suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. CMDh kuitenkin katsoi, että valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen ehdotettuihin sanamuotoihin oli tarpeen tehdä lisämuutoksia, jotta ohjeet lasten ja nuorten, jotka painavat yli 40 kg mutta jotka ovat alle 18-vuotiaita, päivittäistä enimmäisannosta koskevasta suosituksesta olisivat asianmukaiset. CMDh totesi, että menettelyn aikana arvioidut farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että hydroksitsiinin puoliintumisaika vaikuttaa kasvavan lineaarisesti iän kanssa (puoliintumisaika 12 kuukauden ikäisillä lapsilla on neljä tuntia, kun taas 14-vuotiailla lapsilla se on 11 tuntia, aikuisilla 14 tuntia ja iäkkäillä 29 tuntia). Koska annossuositus alle 40 kg:n painoisille

lapsille on 2 mg painokiloa kohti päivässä, tämän potilasryhmän päivittäinen enimmäisannos on 80 mg päivässä. Sen vuoksi, että 40 kg:n painoa pidetään yleensä noin 12-vuotiaan lapsen painona, CMDh katsoi, että saatavilla olevien farmakokineettisten tietojen mukaan aikuisten päivittäistä enimmäisannosta (100 mg päivässä) voitaisiin pitää sopivana myös lapsille, joiden paino on yli 40 kg. CMDh muutti valmistetietoja tämän mukaisesti, ja valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 sanamuotoa tarkistettiin näin: *”Aikuisten ja yli 40 kg painavien lapsien päivittäinen enimmäisannos on 100 mg päivässä.”* Tällä selvennettiin enintään 40 kg painavia lapsia koskevan suosituksen sanamuotoa. Pakkausselosteen kohdan 3 sanamuotoa muutettiin samalla tavalla.

Lisäksi CMDh oli yhtä mieltä siitä, että kun myyntiluvan haltijat tekevät valmistetietoihin sovittuja muutoksia, niiden on myös tarkistettava annostusta koskeva kohta tarpeen mukaan, jotta siinä voidaan ottaa huomioon mahdolliset muutokset, jotka johtuvat tarkistettua päivittäistä enimmäisannosta koskevista suosituksista.

Nämä muutokset on toimitettava tyyppin IB muutoshakemuksena. Lapsille tarkoitettujen valmisteiden (siirappi tai oraaliliuos) yhteydessä olisi harkittava asianmukaisen mittavälineen tarjoamista.

### **CMDh:n sopimus**

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset tieteelliset johtopäätökset ja katsoo, että hydroksitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.