

II lisa

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused
ning ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise
teaduslike aluste üksikasjalik selgitus**

Teaduslikud järeldused ja ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Hüdroksüsiin vesinikkloriid on esimese põlvkonna antihistamiin, mis kiideti esmalt heaks 1950. aastatel ja mida turustatakse 24 Euroopa Majanduspiirkonna (EMP) liikmesriigis. Ravimid on riiklikult heaks kiidetud retseptiravimitena kasutamiseks mitme näidustuse korral, sh ärevushäirete ja nahahaiguste (nt kihelus, dermatiit või urtikaaria) raviks, operatsioonieelseks sedatsiooniks ja unehäirete raviks.

7. märtsil 2014 teatati Ungari pädevale asutusele uutest andmetest QT-intervalli pikenemise ja/või *torsades de pointes*'i tekke potentsiaalse riski kohta pärast kokkupuudet hüdroksüsiiniga. Ungari pädev asutus leidis, et liidu huvides on teha ravimiohutuse riskihindamise komiteele direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohane esildis. Ravimiohutuse riskihindamise komiteel paluti läbi vaadata hüdroksüsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal, kaaludes eelkõige nende proarütmilist potentsiaali kõigil heakskiidetud näidustustel ja sihtpopulatsioonides ning teha soovitus, kas müügilubadega seoses tuleb võtta reguleerivaid meetmeid. Läbivaatamise raames konsulteeris ravimiohutuse riskihindamise komitee EMA pediaatriakomitee ja geriaatria eksperdirühmaga.

Hüdroksüsiiniga kokkupuutumise järel QT-intervalli pikenemise ja *torsades de pointes*'i tekke potentsiaalse riski läbivaatamise raames vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kõik olemasolevad andmed, sh prekliinilised andmed, kliinilise efektiivsuse ja ohutusandmed ning turustamisjärgsed ohutusandmed, samuti pediaatriakomitee ja geriaatria eksperdirühma esitatud teabe. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et efektiivsusandmed ei andnud põhjust ettevaatlikkuseks. Olemasolevate mittekliiniliste andmete põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et hüdroksüsiin võib blokeerida hERG-kanalid ja südame muud tüüpi kanalid, mille tulemus on QT-intervalli pikenemise ja südame rütmihäirete potentsiaalne risk. Seda potentsiaalset riski kinnitasid kliinilised ja turustamisjärgsed andmed, mis näitasid ka seda, et riskirühma kuuluvad patsiendid, kellel on QT-intervalli pikenemise riskitegurid, nagu südamehaiguste anamnees, QT-intervalli pikenemisega seotud ravimite samaaegne manustamine ja elektrolüütide tasakaalu häired. See on kooskõlas repolarisatsiooni reservi kontseptsiooniga, mille kohaselt on repolarisatsiooni reservi ärakasutamiseks vajalik mitme teguri samaaegne toime, mis loob võimaluse südame elektrofüsioloogiliste häirete tekkeks.

Risk ei erinenud näidustuste lõikes ja turustamisjärgsete andmete põhjal ei täheldatud annuse toimet, hoolimata sellest, et prekliinilised andmed viitasid, et hüdroksüsiinil on annusest sõltuv hERG-kanalit pärssiv toime. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli seisukohal, et QT-intervalli pikenemise ja *torsades de pointes*'i potentsiaalset riski on võimalik piisavalt vähendada asjakohaste riskivähendusmeetmetega, mis avaldavad mõju tuvastatud riskiteguritele ja piiravad hüdroksüsiini kasutamist, eelkõige riskirühmades. Efektiivseks ja hästi talutavaks peeti maksimaalset ööpäevast annust 100 mg ning seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee määrata täiskasvanutele maksimaalseks ööpäevaseks annuseks 100 mg ja teha farmakokineetiliste andmete põhjal vastavad muudatused laste ja eakate kohta. Samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravi kestus peab olema võimalikult lühike.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas, et hüdroksüsiin tuleb vastunäidustada patsientidel, kellel on teadaolevalt tekkinud või kaasasündinud QT-intervalli pikenemine, sh kardiovaskulaarse haiguse anamnees, suured elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia, hüpomagneseemia), kardialne äkksurm perekonna anamneesis, raskekujuline bradükardia, samaaegne kasutamine muude ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ja/või põhjustavad *torsades de pointes*'i tekke. Lisaks rakendati ravimiteabe lisamuudatusi, sh annustamise läbivaatamine ja hoiatus, et ravimi antikolinergilise toime tõttu ei soovitata seda

manustada eakatele. Samuti palus ravimiohutuse riskihindamise komitee müügiloa hoidjatel levitada tervishoiuspetsialistidele mõeldud otseteatist, hinnata riskivähendusmeetmete efektiivsust ja jätkata QT-intervalli pikenemise, *torsades de pointes*'i, ventrikulaarse arütmia, äkksurma ja südameseiskumise riskide seiret.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et hüdroksüsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, tingimusel, et ravimiteabes tehakse kokku lepitud muudatused ja rakendatakse riskivähendusmeetmeid.

Üldised järeldused ja müügilubade muutmise alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis menetluse aluseks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed pärast kokkupuudet hüdroksüsiiniga QT-intervalli pikenemise ja/või *torsades de pointes*'i tekke potentsiaalse riski kohta, sh prekliinilised andmed, kliinilise efektiivsuse ja ohutusandmed ning turustamisjärgsed ohutusandmed, müügiloa hoidjate esitatud teabe ja pediaatriakomitee ja geriaatria eksperdirühma teated;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et olemasolevad efektiivsusandmed ei andnud põhjust ettevaatlikkuseks;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee oli seisukohal, et olemasolevad ohutusandmed kinnitavad hüdroksüsiini kasutamisega seotud QT-intervalli pikenemise potentsiaalset riski;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus QT-intervalli pikenemise teadaolevaid riskitegureid ja leidis, et QT-intervalli pikenemise potentsiaalset riski saab piisavalt vähendada hüdroksüsiini kasutamise piiramisega, eelkõige riskirühma patsientidel;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leppis kokku meetmetes, mille hulka kuuluvad annustamise läbivaatamine, vastunäidustused patsientidel, kellel on teadaolevalt tekkinud või kaasasündinud QT-intervalli pikenemine, ja teadaoleva QT-intervalli pikenemise riskiteguriga patsientidel, hoiatus, et ravimi antikolinergilise toime tõttu ei soovitata seda manustada eakatele, ja nõue, et müügiloa hoidjad hindaksid riskivähendusmeetmete efektiivsust.

Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et I lisas nimetatud hüdroksüsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokku lepitud muudatused ning võetakse ravimiohutuse järelevalve ja riskivähendamise lisameetmed.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta I lisas osutatud ravimite müügiloa tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel III lisas.

2 – Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm üldiste teaduslike järelduste ja soovitusel alustega. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm oli aga seisukohal, et ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe kohta välja pakutud sõnastuses on vaja teha lisamuudatused, et esitada asjakohased

suunised laste ning üle 40 kg kaaluvate alla 18-aastaste noorukite maksimaalse ööpäevase annuse soovitusel. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm märkis, et menetluse käigus läbi vaadatud farmakokineetilised andmed näitavad, et hüdroksüsiini poolväärtusaeg näib vanusega lineaarselt suurenevat (12-kuu vanuste laste puhul on poolväärtusaeg 4 tundi, 14-aastaste laste puhul 11 tundi, täiskasvanute puhul 14 tundi ja eakate puhul 29 tundi). Et soovitatav annus alla 40 kg kaaluvatel lastel on 2 mg/kg ööpäevas, on selle rühma maksimaalne ööpäevane annus 80 mg. Et 40 kg peetakse üldiselt 12-aastaste laste kaaluks, oli inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm seisukohal, et olemasolevate farmakokineetiliste andmete põhjal on täiskasvanute maksimaalne ööpäevane annus 100 mg asjakohane ka üle 40 kg kaaluvate laste puhul. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm tegi ravimiteabes vastavad muudatused, muutes ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.2 sõnastust järgmiselt: „Täiskasvanutel ja üle 40 kg kaaluvatel lastel on maksimaalne ööpäevane annus 100 mg”; ja täpsustades kuni 40 kg kaaluvaid lapsi käsitleva soovitusel sõnastust. Pakendi infolehe lõigu 3 sõnastuses tehti vastavad muudatused.

Lisaks leppis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm kokku, et kokku lepitud ravimiteabe muudatuste rakendamisel peaksid müügiloa hoidjad vajadusel läbi vaatama ka annustamist käsitleva lõigu, et teha maksimaalse ööpäevase annuse muudetud soovitustest tulenevad vajalikud muudatused. Need muudatused tuleb esitada IB-tüüpi muudatuste raames.

Lastele mõeldud ravimvormiga (siirup või suukaudne lahus) ravimite puhul tuleb kaaluda asjakohase mõõteseadme lisamist.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma kokkulepe

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel kaalumist nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm selle üldiste teaduslike järeldustega ning võttis seisukoha, et hüdroksüsiini sisaldavate ravimite müügilube tuleb muuta.