

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas bei išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Mokslinės išvados ir išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Hidroksizino hidrochloridas – tai pirmos kartos antihistamininis vaistas, pirmąkart įregistruotas 6-ajame dešimtmetyje ir šiuo metu parduodamas 24 EEE valstybėse narėse. Šie preparatai įregistruoti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis kaip receptiniai vaistai, skirti vartoti pagal įvairias indikacijas, įskaitant nerimo sutrikimų gydymo, odos ligų (kaip antai prurito, dermatito ar urtikarijos), priešoperacinės sedacijos ir miego sutrikimų gydymo indikacijas.

2014 m. kovo 7 d. Vengrijos kompetentinga institucija buvo informuota apie naujus duomenis apie galimą QT intervalo pailgėjimo ir (arba) verpstinės skilvelių tachikardijos (*Torsades de Pointes*) išsivystymo pavartojus hidroksizino riziką. Vengrijos kompetentinga institucija laikėsi nuomonės, jog Sąjunga būtų suinteresuota, kad šis klausimas būtų perduotas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui (PRAC) pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį. PRAC buvo paprašyta peržiūrėti preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksizino, naudos ir rizikos santykį, visų pirma atsižvelgiant į jų aritmogeninį potencialą juos vartojant pagal visas įregistruotas indikacijas ir visose tikslinėse populiacijose, taip pat parekomenduoti, ar nereikėtų imtis reguliavimo priemonių dėl šių preparatų rinkodaros leidimų. Peržiūros procedūros metu PRAC konsultavosi su Europos vaistų agentūros Pediatrijos komitetu (PDCO) ir Geriatrijos ekspertų grupe (GEG).

Galimos QT intervalo pailgėjimo ir verpstinės skilvelių tachikardijos išsivystymo pavartojus hidroksizino rizikos peržiūros PRAC metu buvo peržiūrėti visi turimi duomenys, įskaitant ikiklinikinių tyrimų duomenis, klinikinių veiksmingumo ir saugumo tyrimų duomenis ir po preparatų pateikimo rinkai surinktus saugumo duomenis, taip pat PDCO ir GEG pateikta informacija. PRAC laikėsi nuomonės, kad su veiksmingumu susiję duomenys jokių naujų nerimą keliančių klausimų nekelia. Remdamasis turimais neiklinikinių tyrimų duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad hidroksizinas gali blokuoti hERG kanalus ir kitokius širdies kanalus, o tai lemia galimą QT intervalo pailgėjimo ir širdies aritmijos reiškinių riziką. Tokią galimą riziką patvirtino klinikinių tyrimų ir po preparatų pateikimo rinkai surinkti duomenys, pagal kuriuos taip pat buvo nustatyta rizikos grupei priskiriama pacientų populiacija: ją sudaro pacientai, kurių atveju esama tam tikrų QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių, pvz., širdies liga paciento sveikatos istorijoje, tuo pat metu vartojami vaistai, kurie siejami su QT intervalo pailgėjimu, ir elektrolitų disbalansas. Tai atitinka repolarizacijos rezervo koncepciją, pagal kurią teigiama, jog repolarizacijos rezervas išsekvojamas tuomet, kai vienu metu veikia keli veiksniai; taip atsiveria kelias širdies elektrofiziologiniams sutrikimams.

Ši rizika buvo tokia pati vaistą vartojant pagal visas indikacijas, o, remiantis po preparatų pateikimo rinkai surinktais duomenimis, dozės ir poveikio ryšio nenustatyta, nepaisant to, kad ikiklinikinių tyrimų duomenys leidžia manyti, jog hidroksizino slopinamas poveikis hERG priklauso nuo jo dozės dydžio. PRAC laikėsi nuomonės, jog galimą QT intervalo pailgėjimo ir verpstinės skilvelių tachikardijos riziką galima pakankamai sumažinti atitinkamomis rizikos mažinimo priemonėmis, susijusiomis su nustatytais rizikos veiksniais, bei apribojus hidroksizino vartojimą, visų pirma prie rizikos grupės priskiriamose populiacijose. Nustatyta, kad didžiausia 100 mg paros dozė yra veiksminga ir gerai toleruojama, todėl PRAC rekomendavo apriboti suaugusiesiems skirtiną didžiausią paros dozę iki 100 mg per parą, padarant atitinkamus pakeitimus vaikų ir senyvų pacientų populiacijose, remiantis farmakokinetinių tyrimų duomenimis. PRAC taip pat rekomendavo nustatyti kuo trumpesnę gydymo trukmę. PRAC rekomendavo neleisti hidroksizino vartoti pacientams, kuriems diagnozuotas įgytas arba įgimtas QT intervalo pailgėjimas, taip pat pacientams, kuriems nustatytas QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnys, įskaitant diagnozuotą širdies ir kraujagyslių sistemos ligą, stiprų elektrolitų disbalansą (hipokalemiją, hipomagnezemiją), staigią mirtį dėl sutrikusios širdies veiklos šeimos istorijoje, sunkią bradikardiją, kartu vartojamus kitus vaistus, kurie ilgina QT intervalą ir (arba) sukelia verpstinę skilvelių tachikardiją. Be to, įgyvendinti papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai, t. y. pataisyta informacija apie dozavimą ir įspėjimas, kad dėl anticholinerginio poveikio šio vaisto nerekomenduojama vartoti

senyviems pacientams. PRAC taip pat paprašė rinkodaros leidimo turėtojų išplatinti vadinamąjį tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), įvertinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą ir toliau stebėti QT intervalo pailgėjimo, verpstinės skilvelių tachikardijos, skilvelių aritmijos, staigios mirties ir širdies sustojimo riziką.

PRAC priėjo prie išvados, kad preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksizino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir papildomos rizikos mažinimo priemonės.

Bendroji išvada ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, susijusius su galima QT intervalo pailgėjimo ir (arba) verpstinės skilvelių tachikardijos išsivystymo pavartojus hidroksizino riziką, įskaitant ikiklinikinių tyrimų duomenis, klinikinių veiksmingumo ir saugumo tyrimų duomenis, taip pat po preparatų pateikimo rinkai surinktus saugumo duomenis, rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis bei Pediatrijos komiteto ir Geriatrijos ekspertų grupės ataskaitas;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad su veiksmingumu susiję duomenys jokių naujų nerimą keliančių klausimų nekelia.
- PRAC laikėsi nuomonės, kad turimi su saugumu susiję duomenys patvirtina galimą, su hidroksizino vartojimu siejamą QT intervalo pailgėjimo riziką;
- PRAC apsvarstė žinomus QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnys ir laikėsi nuomonės, kad galimą QT intervalo pailgėjimo riziką galima pakankamai sumažinti apribojant hidroksizino vartojimą, visų pirma prie rizikos grupės priskiriamose pacientų populiacijose;
- PRAC sutarė dėl priemonių, įskaitant informacijos apie dozavimą pataisymą, kontraindikacijas, susijusias su pacientais, kuriems diagnozuotas įgytas arba įgimtas QT intervalo pailgėjimas, ir pacientais, kuriems nustatytas QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnys, įspėjimą, kad dėl anticholinerginio poveikio šio vaisto nerekomenduojama vartoti senyviems pacientams, ir prašymą, kad rinkodaros leidimo turėtojai įvertintų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą.

Taigi, PRAC priėjo prie išvados, kad I priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksizino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, papildoma farmakologinio budrumo veikla ir papildomos rizikos mažinimo priemonės.

Todėl PRAC rekomendavo keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimo sąlygas; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede.

2 – Išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) sutiko su visomis mokslinėmis išvadomis ir argumentais, kuriais buvo pagrįsta pateikta rekomendacija. Tačiau CMD(h) laikėsi nuomonės, jog būtini papildomi pasiūlytos preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio formuluotės pakeitimai, kad juose būtų pateikti atitinkami patarimai dėl rekomendacijos, susijusios su didžiausia paros doze daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams ir paaugliams iki 18 metų. CMD(h)

atkreipė dėmesį į tai, kad peržiūrėti farmakokinetinių tyrimų duomenys rodo, jog hidroksizino pusinis eliminacijos laikas didėja didėjant paciento amžiui (pusinis eliminacijos iš 12 mėnesių vaiko kraujo plazmos laikas yra 4 valandos, iš 14 metų vaiko – 11 valandų, iš suaugusiojo – 14 valandų, o iš senyvo paciento – 29 valandos). Kadangi vaikams iki 40 kg svorio rekomenduojama vartoti po 2 mg/kg per parą, didžiausia paros dozė šioje populiacijoje yra 80 mg per parą. Kadangi 40 kg svoris paprastai laikomas 12 metų vaiko svoriu, CMD(h) laikėsi nuomonės, kad, remiantis turimais farmakokinetinių tyrimų duomenimis, suaugusiesiems skirtina didžiausia 100 mg paros dozė laikytina tinkama ir vaikams nuo 40 kg. CMD(h) atitinkamai iš dalies pakeitė preparato informacinius dokumentus, t. y. pataisė preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriaus formuluotę taip: „*Suaugusiesiems ir vaikams nuo 40 kg svorio didžiausia paros dozė yra 100 mg per parą*“; ir patikslino rekomendacijos dėl vaikų iki 40 kg svorio formuluotę. Atitinkamai iš dalies pakeista pakuotės lapelio 3 skyriaus formuluotė.

Be to, CMD(h) sutiko, kad, įgyvendindami sutartus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, rinkodaros leidimo turėtojai taip pat turėtų atitinkamai pataisyti informacijos apie dozavimą skyrių, kad būtų padaryti pakeitimai, kurie yra būtini pataisius rekomendacijas dėl didžiausios paros dozės. Šiuos pakeitimus reikia pateikti kartu su paraiška dėl IB tipo variacijos.

Dėl vaikams skirtos farmacinės formos preparatų (sirupo ar geriamojo tirpalo), reikėtų apsvarstyti galimybę prie vaisto pridėti dozatorių.

CMD(h) susitarimas

Apsvarsčiusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) sutinka su visomis PRAC mokslinėmis išvadomis ir pritaria, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksizino, rinkodaros leidimų sąlygas reikia keisti.