

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības
nosacījumu izmaiņām, un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā
pamatojuma atšķirībām no *PRAC* ieteikuma**

Zinātniskie secinājumi un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC ieteikuma

Hidroksizīna hidrohlorīds ir pirmās paaudzes prethistamīna līdzeklis, kas pirmo reizi reģistrēts 1950. gados un ir pieejams 24 Eiropas Ekonomiskās zonas dalībvalstīs. Šīs zāles ir nacionāli reģistrētas kā recepšu zāles lietošanai vairākām indikācijām, to vidū trauksmes, ādas bojājumu (piemēram, niezes, dermatīta vai nātrenes) ārstēšanai, sedācijai pirms operācijas un miega traucējumu ārstēšanai.

2014. gada 7. martā Ungārijas kompetentā iestāde saņēma informāciju par jauniem datiem par iespējamu QT intervāla pagarināšanās un/vai *Torsades de Pointes* risku pēc hidroksizīna iedarbības. Ungārijas kompetentā iestāde uzskatīja, ka Savienības interesēs ir nosūtīt lietu Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (PRAC) saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. PRAC tika izteikts lūgums pārskatīt hidroksizīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, īpaši ņemot vērā zāļu proaritmogēnisko ietekmi visu reģistrēto indikāciju gadījumā un mērķa populācijām, un sniegt ieteikumu par to, vai ar reģistrācijas apliecībām ir jāveic kādi normatīvi pasākumi. Saistībā ar pārskatīšanu PRAC konsultējās ar EMA Pediatrijas komiteju (PDCO) un Geriatrijas ekspertu grupu (GEG).

PRAC pārskatīja visus pieejamos datus, to vidū preklīniskos datus, datus par klīnisko efektivitāti un drošumu un pēcreģistrācijas drošuma datus, kā arī PDCO un GEG sniegtos atzinumus pēc hidroksizīna lietošanas izraisītā QT intervāla pagarināšanās un *Torsades de Pointes* iespējamā riska pārskatīšanas. PRAC uzskatīja, ka efektivitātes dati nerada jaunas bažas. Pamatojoties uz pieejamajiem neklīniskajiem datiem, PRAC secināja, ka hidroksizīns spēj bloķēt *hERG* kanālus un cita veida sirds kanālus, radot iespējamu QT intervāla pagarināšanās un sirds aritmijas risku. Šo iespējamo risku apstiprināja klīniskie un pēcreģistrācijas dati, kuri arī apliecināja, ka ir riskam pakļautu pacientu populācija, kas ietver pacientus ar QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, piemēram, medicīniski sirdsdarbības traucējumi anamnēzē, vienlaikus lietotas ar QT intervāla pagarināšanos saistītas zāles un elektrolītu līdzsvara traucējumi. Tas atbilst repolarizācijas rezerves koncepcijai, kas ierosina, ka, lai izsīktu repolarizācijas rezerve un varētu rasties sirdsdarbības elektrofizioloģiski traucējumi, vienlaikus jāiedarbojas vairākiem faktoriem.

Risks dažādām indikācijām neatšķirās un, pamatojoties uz pēcreģistrācijas datiem, devas ietekme nav vērojama, neraugoties uz to, ka preklīniskie dati liecināja, ka hidroksizīnam piemīt no devas atkarīga *hERG* inhibējoša ietekme. PRAC uzskatīja, ka potenciālo QT intervāla pagarināšanās un *Torsades de Pointes* risku ir iespējams atbilstoši samazināt, veicot piemērotus riska mazināšanas pasākumus pret konstatētajiem riska faktoriem un ierobežojot hidroksizīna lietošanu, īpaši riskam pakļautajās populācijās. Konstatēts, ka maksimālā dienas deva 100 mg ir efektīva un ar labu panesamību, tādēļ PRAC ieteica ierobežot maksimālo dienas devu līdz 100 mg dienā pieaugušajiem, veicot attiecīgas izmaiņas bērniem un gados veciem cilvēkiem atbilstoši farmakokinētikas datiem. PRAC arī ieteica, ka ārstēšanas ilgumam vajadzētu būt pēc iespējas mazākam. PRAC ieteica, ka hidroksizīnam vajadzētu būt kontrindicētam pacientiem, kuriem ir diagnosticēta iegūta vai pārmantota QT intervāla pagarināšanās, kā arī pacientiem, kuriem ir noteikts QT intervāla pagarināšanās riska faktors, tostarp diagnosticēta kardiovaskulāra slimība, nozīmīgi elektrolītu līdzsvara traucējumi (hipokaliēmija, hipomagnēmija), pēkšņa kardiāla nāve ģimenes anamnēzē, nozīmīga bradikardija, lietošana vienlaikus ar citām zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu un/vai izraisa *Torsades de Pointes*. Veica arī citas izmaiņas zāļu informācijā, tostarp pārskatīja devas un brīdinājumu, ka lietošana gados veciem cilvēkiem nav ieteicama antiholīnērgiskās ietekmes dēļ. PRAC reģistrācijas apliecības īpašniekiem lūdza arī izplatīt vēstuli veselības aprūpes speciālistiem, novērtēt riska mazināšanas pasākumu efektivitāti un turpināt uzraudzīt QT intervāla pagarināšanās, *Torsades de Pointes*, kambaru aritmijas, pēkšņas nāves un sirdsdarbības apstāšanās risku.

PRAC secināja, ka hidroksizīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas zāļu informācijā un papildu riska mazināšanas pasākumi.

Vispārējais secinājums un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru;
- PRAC pārskatīja visus datus, kas ir pieejami par iespējamo QT intervāla pagarināšanās un/vai *Torsades de Pointes* risku pēc hidroksizīna iedarbības, tostarp preklīniskos datus, datus par klīnisko efektivitāti un drošumu un pēcreģistrācijas drošuma datus, reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegumus, kā arī Pediatrijas komitejas un Geriatrijas ekspertu grupas ziņojumus;
- PRAC uzskatīja, ka pieejamie efektivitātes dati nerada jaunas bažas;
- PRAC uzskatīja, ka pieejamie drošuma dati apstiprina iespējamo QT intervāla pagarināšanās risku saistībā ar hidroksizīna lietošanu;
- PRAC ņēma vērā zināmos QT intervāla pagarināšanās riska faktorus un uzskatīja, ka potenciālo QT intervāla pagarināšanās risku ir iespējams atbilstoši samazināt, ierobežojot hidroksizīna lietošanu, īpaši riskam pakļautajās pacientu grupās;
- PRAC vienojās par pasākumiem, kas ietver devu pārskatīšanu, kontrindikāciju noteikšanu pacientiem ar diagnosticētu iegūtu vai pārmantotu QT intervāla pagarināšanos un pacientiem ar zināmu QT intervāla pagarināšanās riska faktoru, brīdinājumu, ka lietošana gados veciem cilvēkiem nav ieteicama antiholīnērgiskās ietekmes dēļ un lūgumu reģistrācijas apliecības īpašniekiem novērtēt riska mazināšanas pasākumu efektivitāti,

tādēļ PRAC secināja, ka I pielikumā minēto hidroksizīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir labvēlīga, ja tiek veikti apstiprinātie grozījumi zāļu informācijā, papildu farmakovigilances un riska mazināšanas pasākumi.

Tādēļ PRAC iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām I pielikumā minētajām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot PRAC ieteikuma III pielikumā.

2 – Detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC ieteikuma

Pārskatot PRAC ieteikumu, CMDh piekrita vispārējiem zinātniskiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Tomēr CMDh uzskatīja, ka ir nepieciešamas zāļu aprakstam un lietošanas instrukcijai ierosinātā teksta papildu izmaiņas, lai sniegtu atbilstošu informāciju par ieteicamo maksimālo dienas devu bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 40 kg, bet kuri ir jaunāki par 18 gadiem. CMDh ņēma vērā, ka procedūras laikā pārskatītie farmakokinētikas dati liecina, ka hidroksizīna pusperiodam ir raksturīga lineāra palielināšanās līdz ar vecumu (12 mēnešus veciem bērniem pusperiods ir 4 stundas, salīdzinot ar 11 stundām 14 gadus veciem bērniem, 14 stundām pieaugušajiem un 29 stundām gados veciem cilvēkiem). Tā kā ieteicamā deva bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, ir 2 mg/kg dienā, maksimālā dienas deva šai pacientu grupai ir 80 mg dienā. Tā kā parasti uzskata, ka 40 kg smags ir 12 gadus vecs bērns, CMDh uzskatīja, ka, ņemot vērā pieejamos farmakokinētikas datus, pieaugušajiem noteiktā maksimālā dienas deva 100 mg dienā būtu uzskatāma par piemērotu arī bērniem, kuri sver vairāk par 40 kg. CMDh veica atbilstošus grozījumus zāļu informācijā, pārveidojot zāļu apraksta 4.2. apakšpunkta tekstu šādā veidā: "Pieaugušajiem un bērniem, kuri sver vairāk nekā 40 kg,

maksimālā dienas deva ir 100 mg dienā", un izskaidrojot ieteikuma tekstu bērniem, kuri sver mazāk par 40 kg. Veica atbilstošus grozījumus lietošanas instrukcijas 3. sadaļā.

CMDh arī piekrita, ka, ieviešot apstiprinātās izmaiņas zāļu informācijā, reģistrācijas apliecības īpašniekiem atbilstoši jāpārskata arī apakšpunkts par devām, lai veiktu izmaiņas, kas izriet no pārskatītajiem ieteikumiem par maksimālo dienas devu. Šie grozījumi jāiesniedz kā IB tipa izmaiņas.

Zālēm, kurām ir bērniem paredzēta zāļu forma (sīrups vai šķīdums iekšķīgai lietošanai), jāapsver atbilstošas mērierīces piedāvāšana.

CMDh nolīgums

CMDh ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem, un uzskata, ka hidroksizīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības ir jāmaina.