

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche, motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC**

## **Conclusioni scientifiche e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC**

Idrossizina cloridrato è un antistaminico di prima generazione, autorizzato per la prima volta negli anni 1950 e disponibile in 24 Stati membri del SEE. I prodotti sono autorizzati a livello nazionale come medicinali soggetti a obbligo di prescrizione medica, per l'impiego in una serie di indicazioni tra cui il trattamento dei disturbi d'ansia, il trattamento di condizioni cutanee (tra cui prurito, dermatite o urticaria), la sedazione preoperatoria e il trattamento dei disturbi del sonno.

Il 7 marzo 2014 l'autorità ungherese competente è stata informata dell'esistenza di nuovi dati sul potenziale rischio di sviluppo di prolungamento dell'intervallo QT e/o torsioni di punta in seguito a esposizione a idrossizina. L'autorità ungherese competente ha ritenuto che fosse nell'interesse dell'Unione deferire la questione al comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. È stato chiesto al PRAC di rivedere il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di idrossizina, in particolare tenendo conto del loro potenziale effetto pro-aritmogenico in tutte le indicazioni autorizzate e le popolazioni bersaglio e di raccomandare l'eventuale adozione di misure regolamentari in relazione alle autorizzazioni all'immissione in commercio. Nel corso della revisione, il PRAC si è consultato con il comitato pediatrico dell'EMA (PDCO) e con il gruppo di esperti in geriatria (GEG).

Nell'ambito della sua revisione del potenziale rischio di sviluppo di prolungamento dell'intervallo QT e di torsioni di punta in seguito a esposizione a idrossizina, il PRAC ha esaminato tutti i dati disponibili, comprese le informazioni precliniche, i dati relativi all'efficacia e alla sicurezza e i dati sulla sicurezza post-immissione in commercio, oltre che i suggerimenti del PDCO e del GEG. Il PRAC era del parere che i dati relativi all'efficacia non dessero adito a nuovi timori per quanto riguarda la sicurezza. In base ai dati non clinici disponibili, il PRAC ha concluso che idrossizina può bloccare i canali del potassio (hERG) e altri tipi di canali cardiaci, con un conseguente rischio potenziale di sviluppo di prolungamento dell'intervallo QT e di insorgenza di aritmie cardiache. Il rischio potenziale è stato confermato da dati clinici e post-immissione in commercio, dai quali tra l'altro è emerso che la popolazione a rischio è costituita da pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT quali condizioni cardiache all'anamnesi, terapie concomitanti associate al prolungamento dell'intervallo QT e squilibrio elettrolitico. Tale quadro è in linea con la nozione di riserva di ripolarizzazione, secondo cui è necessaria l'azione concomitante di fattori plurimi perché si esaurisca tale riserva, con la conseguente insorgenza di variazioni nell'elettrofisiologia cardiaca.

Il rischio non varia nelle diverse indicazioni, mentre nei dati post-immissione in commercio non sono stati osservati effetti dose-dipendenti, nonostante le informazioni precliniche suggeriscano che idrossizina possiede un'attività inibitoria sui canali hERG dipendente dalla dose. Il PRAC è del parere che il potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di torsioni di punta possa essere adeguatamente attenuato mediante appropriate misure di riduzione del rischio che tengano conto dei fattori di rischio identificati e limitino l'uso di idrossizina, in particolare nelle popolazioni a rischio. È stata dimostrata l'efficacia di una dose massima di 100 mg, che è stata ben tollerata; il PRAC ha pertanto raccomandato di limitare la dose giornaliera massima a 100 mg/die negli adulti, prevedendo gli adeguati aggiustamenti per la popolazione pediatrica e gli anziani, sulla base dei parametri di farmacocinetica. Il PRAC ha altresì raccomandato di limitare il più possibile la durata del trattamento. Il PRAC ha raccomandato di controindicare l'uso di idrossizina nei pazienti con un noto prolungamento dell'intervallo QT acquisito o congenito oltre che nei soggetti con un fattore di rischio noto per il prolungamento dell'intervallo QT, tra cui una patologia cardiovascolare nota, un significativo squilibrio elettrolitico (ipopotassiemia, ipomagnesiemia), una storia familiare di morte cardiaca improvvisa, significativa bradicardia, uso concomitante di altri medicinali di cui è nota la capacità di prolungare l'intervallo QT e/o di indurre torsioni di punta. In aggiunta, sono state modificate le informazioni sul prodotto, per esempio inserendo una revisione della posologia e

un'avvertenza che ne sconsiglia l'impiego negli anziani a causa degli effetti anticolinergici. Il PRAC ha altresì richiesto ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di distribuire una "comunicazione diretta per gli operatori sanitari" (DHPC), valutare l'efficacia delle misure di riduzione dei rischi e continuare a monitorare i rischi di prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta, aritmia ventricolare, morte improvvisa e arresto cardiaco.

Il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di idrossizina è rimasto favorevole, purché siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e siano messe in atto le misure di riduzione del rischio aggiuntive.

### **Conclusioni scientifiche e motivi della variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Considerando quanto segue:

- il comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili in relazione al potenziale rischio di sviluppo del prolungamento dell'intervallo QT e/o di torsioni di punta in seguito a esposizione a idrossizina, compresi i dati preclinici, i dati sull'efficacia clinica e la sicurezza e le informazioni sulla sicurezza post-immissione in commercio, le dichiarazioni dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e le relazioni del comitato pediatrico e del gruppo di esperti in geriatria;
- il PRAC era del parere che i dati relativi all'efficacia non dessero adito a nuovi timori per quanto riguarda la sicurezza;
- il PRAC ha osservato che i dati disponibili relativi alla sicurezza confermano il rischio potenziale di prolungamento dell'intervallo QT associato all'uso di idrossizina;
- il PRAC ha tenuto conto dei fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT ed era del parere che il rischio potenziale di prolungamento dell'intervallo QT potesse essere adeguatamente attenuato limitando l'impiego di idrossizina, soprattutto nelle popolazioni dei pazienti a rischio;
- il PRAC ha concordato una serie di misure, tra cui una revisione della posologia, controindicazioni nei soggetti con noto prolungamento dell'intervallo QT, acquisito o congenito, e nei pazienti con un fattore di rischio noto per il prolungamento dell'intervallo QT, un'avvertenza che sconsiglia l'uso del medicinale negli anziani, in considerazione del suo effetto anticolinergico, e una richiesta ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di valutare l'efficacia delle misure di riduzione del rischio.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti idrossizina identificati nell'allegato I rimane favorevole, purché siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e siano garantite ulteriori attività di farmacovigilanza e attivate misure di riduzione del rischio aggiuntive.

Il PRAC pertanto ha raccomandato la variazione delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'allegato I, per i quali si riportano nell'allegato III alla raccomandazione del PRAC i relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

## **2 – Spiegazione dettagliata dei motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC**

Dopo aver esaminato la raccomandazione PRAC, il CMDh ha accolto le conclusioni scientifiche generali e i motivi della raccomandazione. Tuttavia, il CMDh ha ritenuto necessario apportare ulteriori modifiche al testo proposto per il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e per il foglio illustrativo, allo scopo di fornire indicazioni più appropriate riguardo all'uso della dose giornaliera massima nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, ma di peso superiore a 40 kg. Secondo il CMDh, i dati di farmacocinetica rivisti nel corso della procedura rivelano un apparente incremento lineare con l'età dell'emivita di idrossizina (l'emivita nei bambini di 12 mesi è di 4 ore rispetto alle 11 ore dell'emivita nei ragazzi di 14 anni, alle 14 ore negli adulti e alle 29 ore negli anziani). Poiché la dose raccomandata nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 40 kg è di 2 mg/kg/die, la dose giornaliera massima in questa popolazione equivale a 80 mg/die. Inoltre, dal momento che il peso di 40 kg in genere è considerato il peso di un bambino di 12 anni, il CMDh ha osservato che, in base ai dati di farmacocinetica disponibili, la dose giornaliera massima di 100 mg/die negli adulti possa essere considerata appropriata anche nei bambini e negli adolescenti di peso superiore a 40 kg. Il CMDh ha modificato le informazioni sul prodotto di conseguenza, riformulando in questi termini il testo del paragrafo 4.2 dell'RCP: *“Negli adulti e nei bambini e adolescenti di peso superiore ai 40 kg, la dose giornaliera massima è di 100 mg al giorno”*, e spiegando il testo della raccomandazione per i bambini fino a 40 kg di peso. Il testo del paragrafo 3 del foglio illustrativo è stato modificato di conseguenza.

Il CMDh concorda, inoltre, sul fatto che, nell'introdurre le modifiche previste per le informazioni sul prodotto, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a rivedere anche la sezione relativa alla posologia, onde apportare eventuali modifiche necessarie alla luce delle raccomandazioni sulla dose giornaliera massima rivista. Tali modifiche andrebbero trasmesse nell'ambito di una variazione di tipo IB.

Nei prodotti con una formulazione pediatrica (sciroppo o soluzione orale) dovrà essere fornito un dosatore adeguato.

### **Accordo del CMDh**

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche generali del PRAC ed è quindi del parere che le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali a base di idrossizina debbano essere modificate.