Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u spjegazzjoni ddettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Konklużjonijiet xjentifiċi u spjegazzjoni ddettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Hydroxyzine hydrochloride huwa antistamina tal-ewwel ġenerazzjoni li ġie awtorizzat għall-ewwel darba fis-snin ħamsin u huwa disponibbli fl-24 Stat Membru taż-ŻEE. Il-prodotti huma awtorizzati fuq livell nazzjonali bħala mediċini li jingħataw b'riċetta ta' tabib biss, għall-użu f'għadd ta' indikazzjonijiet inkluż il-kura ta' disturbi ta' ansjetà, kundizzjonijiet tal-ġilda (bħal prurite, dermatite jew urtikarja) għal sedazzjoni qabel operazzjoni u għall-kura ta' disturbi fl-irqad.

Fis-7 ta' Marzu 2014, l-awtorità kompetenti Ungeriża ġiet infurmata dwar data ġdida dwar riskju potenzjali li jiġi żviluppat titwil fl-intervall QT u/jew Tosades de Pointes wara esponiment għal hydroxyzine. L-Awtorità kompetenti Ungeriża kkunsidrat li kien fl-interess tal-Unjoni li tirreferi l-kwistjoni lill-Kumitat għall-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC) skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva (2001/83/KE.Il-PRAC intalab jirrieżamina l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom hydroxyzine, b'mod partikolari filwaqt li jqis il-potenzjal pro-arritmoġeniku tagħhom fl-indikazzjonijiet awtorizzati u l-popolazzjonijiet fil-mira kollha u biex jagħti r-rakkomandazzjoni tiegħu dwar jekk għandhiex tittieħed xi miżura regolatorja fir-rigward tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.Fil-kuntest tar-rieżami, il-PRAC ikkonsulta lill-Kumitat Pedjatriku (PDCO) u lill-Grupp ta' Esperti Ġerjatriċi (GEG) tal-EMA.

Il-PRAC irrieżamina d-data kollha disponibbli, inkluż id-data ta' qabel l-użu kliniku, id-data dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà u d-data dwar is-sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq, kif ukoll il-kontribut tal-PDCO u l-GEG, fil-kuntest tar-rieżami tiegħu tar-riskju potenzjali li jiġi żviluppat titwil fl-intervall QT u Torsades de Pointes wara esponiment għal hydroxyzine. Il-PRAC ikkunsidra li d-data dwar l-effikaċja ma qajmet ebda tħassib ġdid. Abbażi tad-data mhux klinika disponibbli, il-PRAC ikkonkluda li hydroxyzine għandu l-potenzjal li jimblokka l-kanali hERG u tipi oħrajn ta' kanali kardijaċi, u dan jirriżulta f'riskju potenzjali ta' titwil fl-intervall QT u avvenimenti ta' arritmija kardijaka. Dan ir-riskju potenzjali kien ikkonfermat minn data klinika u ta' wara t-tqegħid fis-suq, li identifikat ukoll il-popolazzjoni f'riskju bħala li tikkonsisti minn pazjenti b'fatturi ta' riskju għal titwil fl-intervall QT, bħal storja medika kardijaka, medikazzjonijiet li jittieħdu fl-istess ħin assoċjati ma' titwil fl-intervall QT u żbilanċ fl-elettroliti. Dan huwa f'konformità mal-kunċett ta' riżerva ta' ripolarizzazzjoni, li jipproponi li hija meħtieġa l-azzjoni fl-istess ħin ta' fatturi multipli għall-eżawriment tar-riżerva ta' ripolarizzazzjoni, u dan iwitti t-triq għall-okkorrenza ta' disturbi elettrofiżjoloġiċi kardijaċi.

Ir-riskju ma kienx differenti bejn l-indikazzjonijiet u ma seta' jiġi osservat ebda effett tad-doża abbażi ta' data ta' wara t-tqegħid fis-suq, minkejja dejta ta' qabel l-użu kliniku li tissuġġerixxi li hydroxyzine għandu effett inibitorju hERG li jiddependi mid-doża. Il-PRAC ikkunsidra li r-riskju potenzjali ta' titwil fl-intervall QT u ta' Torsades de Pointes jista' jitnaqqas b'mod adegwat permezz ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju xierqa li jkollhom fil-mira l-fatturi ta' riskju identifikati u li jillimitaw l-użu ta' hydroxyzine, b'mod partikolari fil-popolazzjonijiet f'riskju. Doża ta' kuljum massima ta' 100 mg instabet li hija effikaċi u ttollerata sew u għalhekk il-PRAC irrakkomanda restrizzjoni tad-doża massima ta' kuljum għal 100 mg kuljum fl-adulti, b'bidliet korrispondenti fil-popolazzjoni pedjatrika u dik anzjana, abbażi tad-data farmakokinetika. Il-PRAC irrakkomanda wkoll li t-tul tal-kura għandu jkun kemm jista' jkun qasir. Il-PRAC irrakkomanda li hydroxyzine għandu jkun kontraindikat f'pazjenti b'titwil fl-intervall QT miksub jew konġenitali magħruf kif ukoll f'pazjenti b'fattur ta' riskju magħruf għal titwil fl-intervall QT inkluż mard kardjovaskulari magħruf, żbilanċ sinifikanti fl-elettroliti (ipokalimja, ipomagnesimja), storja fil-familja ta' mewt kardijaka għall-għarrieda, bradikardija sinifikanti, l-użu fl-istess ħin ma' mediċini oħrajn magħrufa li jtawlu l-intervall QT u/jew jinduċu Torsades de Pointes. Barra minn hekk, kienu implimentati bidliet oħra fl-informazzjoni tal-prodott, inkluż reviżjoni tal-pożoloġija u twissija li mhuwiex irrakkomandat l-użu fl-anzjani minħabba effetti antikolinerġiċi. Il-PRAC talab ukoll lill-MAHs biex jiċċirkolaw komunikazzjoni 'Diretta tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa' (DHPC), jivvalutaw l-effikaċja tal-

miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju u jkomplu jissorvejlaw ir-riskji ta' titwil fl-intervall QT, Tosades de Pointes, arritmija ventrikulari, mewt għall-għarrieda u arrest kardijaku.

Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom hydroxyzine jibqa' wieħed pożittiv, sakemm jiġu implimentati l-bidliet maqbula għall-informazzjoni tal-prodott u l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali.

Konklużjoni ġenerali u raġunijiet għall-varjazzjoni fl-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Billi

- Il-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE;
- Il-PRAC irrieżamina d-data kollha disponibbli fir-rigward tar-riskju potenzjali li jiġi żviluppat titwil fl-intervall QT u/jew Torsades de Pointes wara esponiment għal hydroxyzine, inkluż data ta' qabel l-użu kliniku, data dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà u data dwar is-sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq, is-sottomissjonijiet tal-MAHs kif ukoll ir-rapport mill-Kumitat Pedjatriku u l-Grupp ta' Esperti Ġerjatriċi;
- Il-PRAC ikkunsidra li d-data disponibbli dwar l-effikaċja ma qajmet ebda tħassib ġdid;
- Il-PRAC ikkunsidra li d-data dwar is-sigurtà disponibbli tikkonferma r-riskju potenzjali ta' titwil fl-intervall QT assoċjat mal-użu ta' hydroxyzine;
- Il-PRAC ikkunsidra l-fatturi ta' riskju magħrufa għal titwil fl-intervall QT u kien tal-fehma li r-riskju potenzjali għal titwil fl-intervall QT jista' jitnaqqas b'mod adegwat billi jiġi limitat l-użu ta' hydroxyzine, b'mod partikolari fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti f'riskju;
- Il-PRAC qabel mal-miżuri li jinkludu reviżjoni tal-pożoloġija, il-kontraindikazzjonijiet f'pazjenti b'titwil fl-intervall QT miksub jew konġenitali magħruf u l-pazjenti b'fattur ta' riskju magħruf għal titwil fl-intervall QT, twissija li l-użu fl-anzjani mhuwiex irrakkomandat minħabba l-effett antikolinerġiku u talba lill-MAHs biex jivvalutaw l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Bħala konsegwenza, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom hydroxyzine identifikati fl-Anness I jibqa' favorevoli, soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni tal-prodott u attivitajiet ta' farmakoviġilanza u miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali.

Il-PRAC għalhekk irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I, u li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

2 – Spjegazzjoni ddettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għal differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh qabel mal-konklużjonijiet ġenerali u r-raġunijiet xjentifiċi għar-rakkomandazzjoni. Madankollu, is-CMDh ikkunsidra li kienu meħtieġa bidliet addizzjonali fil-formulazzjoni proposta għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) u l-Fuljett ta' Tagħrif, biex tiġi pprovduta gwida xierqa dwar ir-rakkomandazzjoni rigward id-doża massima ta' kuljum fi tfal u adolexxenti li għandhom piż tal-ġisem ta' aktar minn 40 kg iżda li għandhom anqas minn 18-il sena. Is-CMDh innota li d-data farmakokinetika rrieżaminata matul il-proċedura tindika li l-half-life ta' hydroxyzine tidher li turi żieda lineari mal-età (il-half-life fi tfal li

għandhom 12-il xahar hija 4 sigħat, meta mqabbel ma' 11-il siegħa għal tfal li għandhom 14-il sena, 14-il siegħa fl-adulti u 29 siegħa fl-anzjani). Peress li r-rakkomandazzjoni fi tfal li jiżnu anqas minn 40 kg hija 2 mg/kg/kuljum, id-doża massima ta' kuljum f'din il-popolazzjoni hija 80 mg kuljum. Minħabba li piż ta' 40 kg huwa ġeneralment ikkunsidrat bħala l-piż ta' tfal ta' 12-il sena, is-CMDh ikkunsidra li abbażi tad-data farmakokinetika disponibbli, id-doża massima ta' kuljum tal-adulti ta' 100 mg kuljum tkun ikkunsidrata xierqa anki għal tfal li jiżnu aktar minn 40 kg. Is-CMDh emenda l-informazzjoni tal-prodott kif xieraq, billi rriveda l-formulazzjoni tas-Sezzjoni 4.2 tal-SmPC kif ġej: "*F'adulti u tfal li jiżnu aktar minn 40 kg, id-doża massima ta' kuljum hija 100 mg kuljum*" u ċċara l-formulazzjoni tar-rakkomandazzjoni fi tfal li jiżnu sa 40 kg. Il-formulazzjoni tas-Sezzjoni 3 tal-Fuljett ta' Tagħrif kienet emendata kif xieraq.

Barra minn hekk, is-CMDh qabel li l-MAHs meta jkunu qegħdin jimplimentaw il-bidliet maqbula fl-informazzjoni tal-prodott, għandhom ukoll jirrevedu s-sezzjoni tal-pożoloġija kif xieraq biex jintroduċu kwalunkwe bidla konsegwenzjali fir-rakkomandazzjonijiet riveduti dwar id-doża massima ta' kuljum. Dawn l-emendi għandhom jiġu sottomessi f'varjazzjoni tat-Tip IB.

Għal prodotti b'formulazzjoni pedjatrika (ġulepp jew soluzzjoni orali), għandu jiġi kkunsidrat li jitqiegħed għad-dispożizzjoni apparat ta' kejl xieraq.

Ftehim mas-CMDh

Is-CHMP, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi ġenerali tal-PRAC u jaqbel li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom hydroxyzine għandhom jiġu varjati.