

Anexa II

**Concluzii științifice, motivele modificării termenilor autorizațiilor de
introducere pe piață și explicația detaliată a motivelor științifice pentru
diferențele față de recomandarea PRAC**

Concluzii științifice și explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

Clorhidratul de hidroxizină este un antihistaminic de primă generație, autorizat inițial în anii 1950 și disponibil în 24 de state membre ale SEE. Produsele sunt autorizate la nivel național ca medicamente eliberate numai pe bază de rețetă pentru utilizarea într-o serie de indicații, inclusiv în tratamentul tulburărilor anxioase, al afecțiunilor cutanate (cum ar fi prurit, dermatită sau urticarie), pentru sedarea preoperatorie și pentru tratamentul tulburărilor de somn.

La 7 martie 2014, autoritatea competentă din Ungaria a fost informată cu privire la noi date privind riscul potențial de prelungire a intervalului QT și/sau de apariție a torsadei vârfurilor după expunerea la hidroxizină. Autoritatea competentă din Ungaria a considerat că este în interesul Uniunii să sesizeze Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu privire la această chestiune. S-a solicitat PRAC să evalueze raportul beneficiu-risc pentru produsele care conțin hidroxizină, acordând atenție în special potențialului proaritmogen în toate indicațiile autorizate și la toate populațiile țintă, și să emită o recomandare privind necesitatea oricărei măsuri de reglementare care ar trebui luată în privința autorizațiilor de introducere pe piață. În contextul evaluării, PRAC s-a consultat cu Comitetul pediatric (PDCO) al EMA și cu Grupul de experți în domeniul geriatriei (GEG).

PRAC a evaluat toate datele disponibile, inclusiv datele preclinice, datele privind eficacitatea și siguranța clinică, precum și informațiile primite de la PDCO și GEG, în contextul evaluării riscului potențial de prelungire a intervalului QT și de apariție a torsadei vârfurilor după expunerea la hidroxizină. PRAC a considerat că datele privind eficacitatea nu au ridicat niciun nou motiv de îngrijorare. Pe baza datelor non-clinice disponibile, PRAC a concluzionat că hidroxizina are capacitatea de a bloca canalele hERG și alte tipuri de canale cardiace, determinând un risc potențial de prelungire a intervalului QT și de aritmii cardiace. Acest risc potențial a fost confirmat de datele clinice și cele obținute ulterior introducerii pe piață, care au identificat și populația cu risc ca fiind reprezentată de pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, cum ar fi antecedentele medicale cardiace, tratamentele concomitente asociate cu prelungirea intervalului QT și dezechilibrul electrolitic. Aceasta este în concordanță cu conceptul rezervei de repolarizare, care propune necesitatea acțiunii concomitente a mai multor factori pentru reducerea rezervei de repolarizare, deschizând calea către apariția tulburărilor electrofiziologice cardiace.

Riscul nu a fost diferit între indicații și nu a putut fi identificat niciun efect dependent de doză pe baza datelor ulterioare introducerii pe piață, în pofida datelor preclinice care sugerau că hidroxizina are un efect inhibitor asupra hERG dependent de doză. PRAC a considerat că riscul potențial de prelungire a intervalului QT și de apariție a torsadei vârfurilor poate fi redus la minimum în mod adecvat prin măsuri corespunzătoare de reducere la minimum a riscurilor care să vizeze factorii de risc identificați și să restricționeze utilizarea hidroxizinei, în special la populațiile cu risc. S-a determinat că doza zilnică maximă de 100 mg este eficace și bine tolerată și, prin urmare, pe baza datelor farmacocinetice, PRAC a recomandat restricționarea dozei zilnice maxime la adulți la 100 mg pe zi, cu modificările corespunzătoare la populația de copii și adolescenți și la populația în vârstă. De asemenea, PRAC a recomandat ca durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil. PRAC a recomandat ca hidroxizina să fie contraindicată la pacienții cu prelungire congenitală sau dobândită cunoscută a intervalului QT, precum și la pacienții cu un factor de risc cunoscut pentru prelungirea intervalului QT, inclusiv boală cardiovasculară cunoscută, dezechilibru electrolitic semnificativ (hipopotasemie, hipomagneziemie), antecedente familiale de moarte subită de cauză cardiacă, bradicardie semnificativă, utilizarea concomitentă cu alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT și/sau induc torsada vârfurilor. În plus, au fost puse în aplicare modificări suplimentare ale informațiilor referitoare la produs, inclusiv o revizuire a dozei și un avertisment cu privire la contraindicarea utilizării la vârstnici din cauza efectelor anticolinergice. De asemenea, PRAC a solicitat titularilor autorizațiilor de introducere pe piață să difuzeze o comunicare directă

către profesioniștii din domeniul sănătății, să evalueze eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor și să continue să monitorizeze riscurile de prelungire a intervalului QT, de apariție a torsadei vârfurilor, de aritmie ventriculară, moarte subită și stop cardiac.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produsele care conțin hidroxizină rămâne pozitiv, cu condiția punerii în aplicare a modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs și a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

Concluzie generală și motivele modificării autorizațiilor de introducere pe piață

Întrucât

- Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE;
- PRAC a evaluat toate datele disponibile în legătură cu riscul potențial de prelungire a intervalului QT și/sau de apariție a torsadei vârfurilor după expunerea la hidroxizină, inclusiv datele preclinice, datele privind eficacitatea și siguranța clinică și datele privind siguranța ulterioare introducerii pe piață, observațiile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, precum și rapoartele Comitetului pediatric și ale Grupului de experți în domeniul geriatriei;
- PRAC a considerat că datele disponibile privind eficacitatea nu au ridicat niciun nou motiv de îngrijorare;
- PRAC a considerat că datele disponibile privind siguranța confirmă riscul potențial de prelungire a intervalului QT asociat cu utilizarea hidroxizinei;
- PRAC a analizat factorii de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT și a considerat că riscul potențial de prelungire a intervalului QT poate fi redus la minimum în mod adecvat prin restricționarea utilizării hidroxizinei, în special la populațiile de pacienți cu risc;
- PRAC a fost de acord cu măsurile care includeau o revizuire a dozei, contraindicații la pacienții cu prelungire congenitală sau dobândită cunoscută a intervalului QT, precum și la pacienții cu un factor de risc cunoscut pentru prelungirea intervalului QT, un avertisment cu privire la contraindicarea utilizării la vârstnici din cauza efectului anticolinergic și o solicitare adresată titularilor autorizațiilor de introducere pe piață de a evalua eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produsele care conțin hidroxizină, identificate în anexa I, rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs, a activităților suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor convenite.

Prin urmare, PRAC a recomandat modificarea termenilor autorizației de introducere pe piață pentru medicamentele menționate în anexa I și pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt prezentate în anexa III a recomandării PRAC.

2 – Explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile științifice generale și motivele recomandării. Cu toate acestea, CMDh a considerat că erau necesare modificări suplimentare ale formulării propuse pentru Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospect, astfel încât să ofere o orientare corespunzătoare privind recomandarea referitoare la doza zilnică maximă la copiii și adolescenții cu greutatea corporală mai mare de 40 kg, însă cu vârsta mai mică de 18 ani. CMDh a remarcat că datele farmacocinetice evaluate în cursul procedurii indică faptul că

timpul de înjumătățire al hidroxizinei pare să prezinte o creștere liniară odată cu vârsta (timpul de înjumătățire la copiii cu vârsta de 12 luni este de 4 ore, față de 11 ore la copiii cu vârsta de 14 ani, 14 ore la adulți și 29 de ore la vârstnici). Întrucât recomandarea la copiii cu greutatea sub 40 kg este de 2 mg/kg/zi, doza maximă zilnică la această populație este de 80 mg pe zi. Deoarece greutatea de 40 kg se consideră, în general, a fi greutatea unui copil cu vârsta de 12 ani, pe baza datelor farmacocinetice disponibile, CMDh a considerat că doza zilnică maximă la adulți, de 100 mg pe zi, ar trebui să fie considerată adecvată și pentru copiii cu greutatea mai mare de 40 kg. CMDh a modificat informațiile referitoare la produs în mod corespunzător, revizuind formularea de la punctul 4.2 al RCP după cum urmează: „*La adulții și copiii și adolescenții cu greutatea mai mare de 40 kg, doza zilnică maximă este de 100 mg pe zi*” și a clarificat formularea recomandării la copiii și adolescenții cu greutatea de maximum 40 kg. Formularea de la punctul 3 din prospect a fost modificată în mod corespunzător.

În plus, CMDh a fost de acord că, la punerea în aplicare a modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs, titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să revizuiască în mod corespunzător și punctul Doze pentru a introduce orice modificări care derivă din revizuirea recomandărilor privind doza zilnică maximă. Aceste modificări trebuie prezentate în cadrul unei cereri de modificare de tip IB.

Pentru produsele cu formulare pediatrică (sirop sau soluție orală), trebuie avut în vedere să fie pus la dispoziție un dispozitiv de măsurare adecvat.

Acordul CMDh

După analiza recomandării PRAC, CMDh aprobă concluziile științifice generale ale PRAC și este de acord că autorizațiile de introducere pe piață ale medicamentelor care conțin hidroxizină trebuie modificate.