



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 Μαρτίου 2015
EMA/149624/2015

Νέοι περιορισμοί για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στον καρδιακό ρυθμό με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροξυζίνη

Οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων, οι δε χορηγούμενες δόσεις πρέπει να διατηρούνται σε χαμηλά επίπεδα

Η CMDh¹ ενέκρινε με συναίνεση νέα μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στον καρδιακό ρυθμό με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν το αντιισταμινικό υδροξυζίνη. Στα μέτρα αυτά περιλαμβάνονται περιορισμένη χρήση υδροξυζίνης σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων στον καρδιακό ρυθμό και χορήγηση των χαμηλότερων αποτελεσματικών δόσεων για όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό διάστημα.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροξυζίνη διατίθενται στις περισσότερες χώρες της ΕΕ. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις ποικίλλουν στις διάφορες χώρες και περιλαμβάνουν τη θεραπεία της αγχώδους διαταραχής, την ανακούφιση από τον κνησμό (φαγούρα), την προεγχειρητική αγωγή και τη θεραπεία διαταραχών ύπνου.

Οι συστάσεις για τα νέα αυτά μέτρα διατυπώθηκαν αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA, η οποία επιβεβαίωσε τον ήδη γνωστό κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, μεταβολής της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς που μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και καρδιακή ανακοπή. Η PRAC, έχοντας αξιολογήσει τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία, περιλαμβανομένων των δημοσιευμένων μελετών και των δεδομένων από την τακτική παρακολούθηση της ασφάλειας, αποφάνθηκε ότι ο κίνδυνος είναι ανεξάρτητος της ένδειξης και ότι η συχνότητα εμφάνισης των εν λόγω συμβαμάτων είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου. Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε τη διαχείριση του κινδύνου μέσω της περιορισμένης χρήσης της υδροξυζίνης σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων στον καρδιακό ρυθμό και της μείωσης της έκθεσης στο φάρμακο.

Δεδομένου ότι η CMDh ενέκρινε με συναίνεση τα μέτρα της PRAC, τα μέτρα αυτά θα εφαρμοσθούν άμεσα από τα κράτη μέλη όπου τα εν λόγω φάρμακα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας, βάσει συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος. Ειδικότερα, οι πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υδροξυζίνη θα επικαιροποιηθούν σύμφωνα με τις νέες συστάσεις δοσολογίας, ενώ θα

¹ Η CMDh είναι ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία.



προστεθούν και προειδοποιήσεις σχετικά με τη χορήγηση σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου διαταραχής του καρδιακού ρυθμού ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ορισμένα άλλα φάρμακα.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν το αντιισταμινικό υδροξυζίνη διατίθενται στις περισσότερες χώρες της ΕΕ. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις διαφέρουν σε αρκετές χώρες και περιλαμβάνουν τη θεραπεία της αγχώδους διαταραχής, την ανακούφιση από τον κνησμό, την προεγχειρητική αγωγή ή τη θεραπεία διαταραχών ύπνου.
- Κατά τη λήψη αυτών των φαρμάκων υπάρχει μικρός κίνδυνος αλλοίωσης της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό ή ακόμα και σε καρδιακή ανακοπή. Ο κίνδυνος αφορά κυρίως ασθενείς με ήδη υπάρχοντα προβλήματα καρδιακού ρυθμού ή ασθενείς με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης τέτοιων προβλημάτων.
- Τα νέα μέτρα που συμφωνήθηκαν για τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν ως στόχο τη μείωση του κινδύνου στο ελάχιστο. Τα εν λόγω μέτρα διασφαλίζουν την όσο δυνατόν συντομότερη διάρκεια της θεραπείας με τη χορήγηση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης και την αποφυγή της χρήσης τους από άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.
- Η συνολική ημερήσια δόση για τους ενήλικες δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς δεν πρέπει να χρησιμοποιούν τα συγκεκριμένα φάρμακα. Ωστόσο, σε περίπτωση που χρειαστεί να λάβουν θεραπεία με αυτά, η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 50 mg την ημέρα.
- Σε χώρες όπου τα φάρμακα έχουν λάβει έγκριση για χρήση σε παιδιά, η μέγιστη δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος του παιδιού, η δε συνολική ημερήσια δόση σε παιδιά που ζυγίζουν έως 40 kg δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (τα παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 40 kg λαμβάνουν την ίδια δόση με τους ενήλικες).
- Η υδροξυζίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ήδη υπάρχουσες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού ή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια προβλήματα στην καρδιά. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή εάν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ορισμένα άλλα φάρμακα που επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό ή μειώνουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα.
- Το φύλλο οδηγιών χρήσης και οι λοιπές πληροφορίες του προϊόντος για τα συγκεκριμένα φάρμακα θα επικαιροποιηθούν ώστε να αντανakλούν τα νέα μέτρα. Εν τω μεταξύ, για τυχόν απορίες οι ασθενείς πρέπει να απευθύνονται στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η υδροξυζίνη μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των διαύλων hERG και άλλων τύπων καρδιακών διαύλων, κάτι το οποίο συνεπάγεται δυνητικό κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και πρόκλησης συμβαμάτων καρδιακής αρρυθμίας. Ο εν λόγω δυνητικός κίνδυνος επιβεβαιώθηκε από κλινικά και μετεγκριτικά δεδομένα. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπήρχαν άλλοι παράγοντες κινδύνου, ανωμαλίες ηλεκτρολυτών ή άλλη συντρέχουσα θεραπεία που ενδέχεται να συνέβαλαν στην πρόκληση των εν λόγω συμβαμάτων.
- Ο δυνητικός κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QT και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μπορεί συνεπώς να ελαχιστοποιηθεί λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα, όπως ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου και η περιορισμένη χρήση υδροξυζίνης με τη χορήγηση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για το μικρότερο δυνατό διάστημα.

- Η μέγιστη δόση σε ενήλικες ανέρχεται συνολικά σε 100 mg την ημέρα. Σε ηλικιωμένους, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χορήγηση του φαρμάκου, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 50 mg.
- Η μέγιστη ημερήσια δόση σε παιδιά σωματικού βάρους έως 40 kg είναι 2 mg/kg/ημέρα. Τα παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 40 kg λαμβάνουν την ίδια δόση με τους ενήλικες.
- Η χρήση της υδροξυζίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή επίκτητη ή συγγενή επιμήκυνση του διαστήματος QT, όπως επίσης και σε ασθενείς με γνωστό παράγοντα κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT, όπως κάποια γνωστή καρδιαγγειακή νόσος, σημαντική διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησaiμία), οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σημαντική βραδυκαρδία, συντρέχουσα χρήση άλλων φαρμάκων με γνωστή επίδραση στην επιμήκυνση του διαστήματος QT ή/και στην ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.
- Η χρήση του φαρμάκου δεν συνιστάται σε ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω της μειωμένης αποβολής της υδροξυζίνης και της μεγαλύτερης τρωτότητας στις αντιχολινεργικές επιδράσεις και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζει η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με βραδυκαρδία και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται επίσης όταν η υδροξυζίνη χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αποκλειστές της αλκοολικής αφυδρογονάσης ή του CYP3A4/5.

Τα προαναφερόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου ελήφθησαν κατόπιν αξιολόγησης των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων, στα οποία περιλαμβάνονται δημοσιευμένες μελέτες και δεδομένα από την τακτική παρακολούθηση της ασφάλειας. Τα δεδομένα έδειξαν ότι ο κίνδυνος είναι ανεξάρτητος της ένδειξης. Για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης κρίθηκε σκόπιμος ο περιορισμός της μέγιστης ημερήσιας δόσης σε ενήλικες, με αντίστοιχες αλλαγές για τον παιδιατρικό πληθυσμό και τους ηλικιωμένους ανάλογα με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Για τον ίδιο λόγο, η επιτροπή εισηγήθηκε την όσο δυνατόν συντομότερη διάρκεια της θεραπείας.

Τα νέα μέτρα θα εφαρμοσθούν σε όλες τις χώρες της ΕΕ βάσει του συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος. Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας θα λάβουν επιστολή στην οποία θα επεξηγούνται οι αλλαγές. Η ΠΧΠ και το φύλλο οδηγιών χρήσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων θα τροποποιηθούν ανάλογα.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροξυζίνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών σε 22 κράτη μέλη της ΕΕ (Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Γαλλία, Γερμανία, Δανία, Δημοκρατία της Σλοβακίας, Ελλάδα, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία, Ισπανία, Ιταλία, Κάτω Χώρες, Κύπρο, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Ουγγαρία, Πολωνία, Πορτογαλία, Σουηδία, Τσεχική Δημοκρατία και Φινλανδία), καθώς και στην Ισλανδία και στη Νορβηγία.

Χορηγούνται συνήθως από το στόμα, ενώ μερικές φορές χορηγούνται με ένεση. Τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα διατίθενται με διάφορες εμπορικές ονομασίες, όπως Atarax. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις ποικίλουν στις διάφορες χώρες και περιλαμβάνουν την αγχώδη διαταραχή, την ανακούφιση από τον κνησμό (φαγούρα), περιλαμβανομένου του κνησμού λόγω κνίδωσης, την προεγχειρητική αγωγή και τη θεραπεία διαταραχών ύπνου.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Στις 25 Απριλίου 2014 κινήθηκε κατόπιν αιτήματος της Ουγγαρίας διαδικασία επανεξέτασης της υδροξυζίνης, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), επιτροπή αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων. Λόγω του ότι όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροξυζίνη είχαν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), για να διατυπώσει τη γνώμη της. Η CMDh, οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία, είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Στις 25 Μαρτίου 2015 η CMDh ενέκρινε με συναίνεση τα προτεινόμενα μέτρα της PRAC για τα εν λόγω φάρμακα, τα οποία και θα εφαρμοσθούν άμεσα από τα κράτη μέλη στα οποία κυκλοφορούν βάσει του συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.

Για επικοινωνία με τον εκπρόσωπο τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: press@ema.europa.eu