

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y explicación pormenorizada de los fundamentos científicos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Conclusiones científicas y explicación pormenorizada de los fundamentos científicos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

El clorhidrato de hidroxizina es un antihistamínico de primera generación, autorizado por primera vez en la década de 1950 y disponible en 24 Estados miembros del EEE. Los productos que lo contienen están autorizados por procedimientos nacionales, exclusivamente como medicamentos sujetos a prescripción, para uso en distintas indicaciones: tratamiento de los trastornos por ansiedad, enfermedades cutáneas (como prurito, dermatitis o urticaria), sedación preoperatoria y tratamiento de los trastornos del sueño.

El 7 de marzo de 2014 se informó a las autoridades sanitarias húngaras de que existían nuevos datos sobre el riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT y «torsade de pointes» tras la exposición a hidroxizina. Las autoridades sanitarias húngaras consideraron que era de interés para la UE remitir la cuestión al Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC), conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE. Se solicitó al PRAC que revisara la relación beneficio/riesgo de los productos que contienen hidroxizina, con una consideración especial a su potencial arritmógeno en todas las indicaciones autorizadas y poblaciones de destino, e hiciera una recomendación sobre si debía tomarse alguna medida respecto a las autorizaciones de comercialización. En esta revisión, el PRAC consultó al Comité Pediátrico (PDCO) y al Grupo de Expertos en Geriatria (GEG) de la EMA.

El PRAC estudió todos los datos disponibles, incluyendo los datos preclínicos, los datos de eficacia clínica y seguridad y los datos de farmacovigilancia, así como las aportaciones del PDCO y el GEG, en el contexto de su revisión del riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT y torsade de pointes tras la exposición a hidroxizina. El PRAC consideró que los datos de eficacia no suscitaban ninguna preocupación nueva. Teniendo en cuenta los datos no clínicos disponibles, el PRAC concluyó que la hidroxizina es capaz de bloquear los canales hERG y otros tipos de canales cardíacos, lo que conlleva un riesgo de prolongación del intervalo QT y episodios de arritmia cardíaca. El riesgo quedó confirmado con los datos clínicos y de farmacovigilancia, que también identificaron a las poblaciones de riesgo, formadas por pacientes con factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT, como antecedentes médicos cardíacos, medicamentos concomitantes asociados a prolongación del intervalo QT y desequilibrio electrolítico. Esto entronca con el concepto de reserva de repolarización, el cual propone que es necesaria la acción simultánea de varios factores para agotar la reserva de repolarización y facilitar la aparición de trastornos cardíacos electrofisiológicos.

El riesgo no varió entre las distintas indicaciones y no se observó un efecto de la dosis según los datos de farmacovigilancia, a pesar de que los datos preclínicos indican que el efecto inhibitor de la hidroxizina sobre los canales hERG depende de la dosis. El PRAC consideró que el riesgo de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes puede reducirse con las medidas adecuadas, como actuar sobre los factores de riesgo identificados y restringir el uso de hidroxizina, en especial, en las poblaciones de riesgo. Se demostró que una dosis diaria máxima de 100 mg era eficaz y bien tolerada, por lo que el PRAC recomendó restringir la dosis máxima diaria a 100 mg en adultos y realizar los ajustes correspondientes para la población pediátrica y los ancianos, a tenor de los datos farmacocinéticos. El PRAC también recomendó que la duración del tratamiento fuera lo más corta posible. El PRAC señaló que la hidroxizina debía estar contraindicada en pacientes con prolongación del intervalo QT (adquirida o congénita) y en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, como enfermedades cardiovasculares, desequilibrio electrolítico significativo (hipopotasemia, hipomagnesemia), antecedentes familiares de muerte súbita de origen cardíaco, bradicardia significativa y uso concomitante de otros fármacos que

prolongan el intervalo QT o inducen {i>torsade de pointes<i}. Además, se aplicaron otros cambios en la información sobre el producto, como la revisión de la posología y una advertencia de que no se recomienda el uso en ancianos debido a sus efectos anticolinérgicos. El PRAC, además, solicitó a los TAC que emitiesen una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC), evaluaran la eficacia de las medidas para minimizar el riesgo y continuasen vigilando los riesgos de prolongación del intervalo QT, {i>torsade de pointes<i}, arritmia ventricular, muerte súbita y parada cardíaca.

El PRAC concluyó que la relación beneficio/riesgo de los productos que contienen hidroxizina continúa siendo positiva, sujeta a las modificaciones realizadas en la información sobre el producto y a la aplicación de medidas adicionales para minimizar el riesgo.

Conclusiones generales y motivos para la modificación de las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- El Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE;
- El PRAC ha estudiado todos los datos disponibles en relación con el riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT y «torsade de pointes» tras la exposición a hidroxizina, incluyendo los datos preclínicos, los datos de eficacia clínica y seguridad y los datos de farmacovigilancia, las presentaciones de los TAC y las aportaciones del PDCO y el GEG ;
- El PRAC ha tenido en cuenta que los datos de eficacia disponibles no suscitan ninguna preocupación nueva;
- El PRAC ha tenido en cuenta que los datos de seguridad disponibles confirman el riesgo de prolongación del intervalo QT relacionado con el uso de hidroxizina;
- El PRAC ha valorado los factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT y cree que el riesgo de prolongación del intervalo QT puede reducirse de forma adecuada mediante la restricción del uso de hidroxizina, en especial, en las poblaciones de riesgo;
- El PRAC ha acordado medidas que incluyen la revisión de la posología, contraindicaciones en pacientes con prolongación adquirida o congénita del intervalo QT y en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, una advertencia de que no se recomienda el uso en ancianos debido a sus efectos anticolinérgicos y la solicitud a los TAC de que evalúen la eficacia de las medidas para minimizar el riesgo.

El PRAC, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen hidroxizina señalados en el Anexo I continúa siendo favorable, sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto, las actividades de farmacovigilancia complementarias y las medidas adicionales para minimizar el riesgo.

El PRAC, por tanto, recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización para los medicamentos referidos en el Anexo I, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III de la recomendación del PRAC.

2 – Explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CMDh estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales para la recomendación. Sin embargo, el CMDh consideró que eran necesarios otros cambios en el texto propuesto para el resumen de las características del producto (RCP) y el prospecto, a fin de ofrecer las recomendaciones apropiadas respecto a la dosis máxima diaria en niños y adolescentes de más de 40 kg de peso, pero menos de 18 años de edad. El CMDh señaló que los datos farmacocinéticos revisados durante el procedimiento indican que la semivida de la hidroxizina aumenta de forma lineal con la edad (la semivida en niños de 12 meses de edad es de 4 horas, comparada con 11 horas para niños de 14 años, 14 horas para los adultos y 29 horas para los ancianos). Como la recomendación en niños de menos de 40 kg de peso es de 2 mg/kg/día, la dosis máxima diaria en esta población es de 80 mg. Dado que 40 kg se considera el peso normal de un niño de 12 años, el CMDh decidió que, teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos disponibles, la dosis máxima diaria en adultos (100 mg) podía considerarse apropiada también para niños con un peso superior a 40 kg. El CMDh modificó la información sobre el producto en consonancia, mediante la revisión del redactado de la sección 4.2 del RCP de la siguiente manera: «*En adultos y niños de más de 40 kg de peso, la dosis máxima diaria es de 100 mg*» y aclarando el texto de la recomendación para niños de hasta 40 kg de peso. El texto de la sección 3 del prospecto se modificó en consecuencia.

Además, el CMDh decidió que, cuando se realizasen los cambios acordados en la información sobre el producto, los TAC debían revisar también la sección relativa a la posología para aplicar cualquier cambio derivado de las recomendaciones sobre la dosis máxima diaria revisada. Estos cambios deben presentarse dentro de una modificación de tipo IB.

En el caso de los productos con una formulación pediátrica (jarabe o solución oral) se debe tener en cuenta la disponibilidad de un elemento de medición adecuado.

Acuerdo del CMDh

El CMDh, tras tener en cuenta la recomendación del PRAC, coincidió con las conclusiones científicas generales del PRAC y dictaminó que las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen hidroxizina deben modificarse.