



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 Marzo 2015
EMA/149624/2015

Nuove restrizioni per minimizzare i rischi di effetti sul ritmo cardiaco con i medicinali contenenti idrossizina.

L'uso deve essere evitato nei pazienti a maggior rischio e le dosi mantenute basse.

Il Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate - Umano (CMDh)¹ ha approvato all'unanimità le nuove misure di minimizzazione del rischio di effetti sul ritmo cardiaco dei medicinali contenenti l'antistaminico idrossizina. Le misure comprendono una restrizione dell'utilizzo dell'idrossizina in pazienti a elevato rischio di problemi del ritmo cardiaco e l'utilizzo del farmaco alla dose efficace più bassa per il minor tempo possibile.

I medicinali a base di idrossizina sono disponibili nella maggior parte dei paesi dell'Unione Europea. Gli usi approvati (indicazioni) di questi medicinali variano notevolmente da paese a paese e possono includere l'utilizzo nei disturbi d'ansia, il sollievo dal prurito, la premedicazione prima di un intervento chirurgico e il trattamento dei disturbi del sonno.

Le raccomandazioni su queste nuove misure sono state originariamente proposte dal Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dell'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicine Agency, EMA) che ha confermato quanto già noto sul prolungamento dell'intervallo QT e sulla torsione di punta con l'idrossizina, alterazioni dell'attività elettrica cardiaca che possono portare a un ritmo cardiaco anomalo e all'arresto cardiaco. Dopo aver valutato le evidenze disponibili, che includono studi pubblicati e dati provenienti dal regolare monitoraggio di sicurezza, il PRAC ha concluso che non esiste un rischio diverso a seconda delle indicazioni e che tali eventi si verificano più probabilmente in pazienti che hanno fattori di rischio. Il PRAC inoltre ha raccomandato di gestire il rischio attraverso la limitazione dell'utilizzo dell'idrossizina nei soggetti a più elevato rischio di problemi del ritmo cardiaco e riducendo l'esposizione al farmaco.

Poiché il CMDh ha approvato all'unanimità le raccomandazioni del PRAC, tali misure saranno direttamente applicate dagli stati membri dove i medicinali sono autorizzati secondo un programma concordato. In particolare, le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti idrossizina verranno aggiornate con le raccomandazioni relative al nuovo dosaggio e le avvertenze sull'utilizzo nei pazienti che hanno fattori di rischio per i disturbi del ritmo cardiaco o che stanno assumendo alcuni altri farmaci.

¹ Il CMDh è un ente regolatorio dei medicinali che rappresenta gli Stati Membri dell'Unione Europea (EU).



Informazioni per i pazienti.

- I medicinali a base di idrossizina sono disponibili nella maggior parte dei paesi dell'Unione Europea. Gli usi approvati (indicazioni) di questi medicinali variano notevolmente da paese a paese e possono includere l'utilizzo nei disturbi d'ansia, il sollievo dal prurito, la premedicazione prima di un intervento chirurgico e il trattamento dei disturbi del sonno.
- C'è un rischio basso di alterazioni dell'attività elettrica del cuore quando si assumono questi medicinali, che possono determinare un ritmo cardiaco anormale o persino l'arresto del cuore (arresto cardiaco). Il rischio è stato osservato soprattutto nei pazienti che già avevano problemi di ritmo cardiaco o che avevano fattori di rischio per questi problemi.
- Per ridurre al minimo il rischio, sono state concordate per questi medicinali nuove misure che assicurino il loro utilizzo per il minor tempo possibile e alla minore dose efficace e che evitino il loro utilizzo nei pazienti a maggior rischio.
- La dose negli adulti non deve superare un totale di 100 mg al giorno. I pazienti anziani non devono usare questi medicinali ma la dose massima deve essere di 50 mg al giorno qualora siano necessari.
- Nei paesi in cui questi medicinali sono approvati per l'uso nei bambini, la dose massima dipende dal peso corporeo e la dose totale giornaliera non deve essere maggiore di 2 mg per kg di peso corporeo nei bambini che pesano fino a 40 kg (ai bambini che pesano più di 40 kg deve essere data la dose degli adulti).
- L'idrossizina non deve essere assunta da pazienti che hanno già avuto disturbi del ritmo cardiaco o che stanno assumendo altri medicinali che possono causare simili effetti sul cuore. Deve inoltre essere utilizzata con attenzione quando si assumono alcuni altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca o abbassano i livelli di potassio nel sangue.
- Il foglio illustrativo e le altre informazioni sul prodotto per questi medicinali saranno aggiornati tenendo conto delle nuove misure. Nel frattempo, i pazienti che hanno qualunque dubbio possono rivolgersi al proprio medico o al farmacista.

Informazione per gli operatori sanitari

- L'idrossizina può potenzialmente bloccare i canali hERG e altri tipi di canali ionici cardiaci con conseguente possibile rischio di prolungamento dell'intervallo QT ed eventi cardiaci aritmici. Questo rischio potenziale è stato confermato da dati clinici e di post-marketing. Nella maggior parte dei casi erano presenti altri fattori di rischio, anomalie elettrolitiche o terapie concomitanti che potrebbero aver contribuito.
- Di conseguenza, il rischio potenziale di prolungamento dell'intervallo QT e della torsione di punta può essere adeguatamente minimizzato attraverso misure mirate ai fattori di rischio identificati e restringendo l'utilizzo di idrossizina alla dose minima efficace per il minor tempo possibile.
- La dose massima negli adulti deve essere di 100 mg al giorno complessivi; nell'anziano, qualora non si possa evitarne l'uso, la dose massima giornaliera deve essere di 50 mg.
- La dose massima giornaliera nei bambini fino a 40 kg di peso deve essere di 2 mg/kg/die; i bambini che superano i 40 kg di peso devono assumere la stessa dose degli adulti.
- L'utilizzo dell'idrossizina è controindicato in pazienti con accertato prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito o con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT come

patologie cardiovascolari, significativi squilibri elettrolitici (ipopotassemia, ipomagnesemia), storia familiare di morte improvvisa cardiaca, bradicardia significativa o utilizzo concomitante di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT e/o indurre torsione di punta.

- L'uso negli anziani non è raccomandato a causa di una ridotta eliminazione dell'idrossizina da parte di questi pazienti e la maggiore suscettibilità agli effetti anticolinergici e ad altre reazioni avverse. Il medicinale deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con bradicardia o che assumono farmaci che inducono ipopotassemia. Bisogna inoltre prestare attenzione alla somministrazione concomitante dell'idrossizina con farmaci noti per inibire fortemente l'alcool-deidrogenasi o il CYP3A4/5.

Queste misure di minimizzazione del rischio sono state decise dopo una valutazione delle evidenze disponibili, compresi gli studi pubblicati e i dati derivanti dal regolare monitoraggio di sicurezza. I dati hanno evidenziato che non esiste un rischio diverso a seconda delle indicazioni. Si è ritenuto opportuno ridurre la massima dose negli adulti, con le corrispondenti modifiche nella popolazione pediatrica e geriatrica, sulla base dei dati di farmacocinetica in maniera tale da minimizzare l'esposizione. Per le stesse ragioni, è stata raccomandata una durata del trattamento il più breve possibile.

Le nuove misure saranno applicate secondo un programma concordato nei singoli paesi dell'UE. Agli operatori sanitari verrà inviata una lettera che spiegherà le modifiche. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e il foglio illustrativo (FI) dei medicinali interessati saranno modificati di conseguenza.

Ulteriori informazioni sul medicinale

I prodotti medicinali che contengono idrossizina sono stati autorizzati con procedura nazionale in 22 Stati Membri dell'UE (Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Spagna, Svezia e Regno Unito) e in Norvegia ed Islanda.

Si tratta nella maggior parte dei casi di prodotti medicinali utilizzati per via orale, o talvolta iniettabili, e includono diversi nomi commerciali fra cui Atarax. Le indicazioni approvate variano notevolmente da paese a paese e possono includere l'utilizzo nei disturbi d'ansia, il sollievo dal prurito, la premedicazione prima di un intervento chirurgico e il trattamento dei disturbi del sonno.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione dell'idrossizina è iniziata il 25 Aprile 2014 su richiesta dell'Ungheria ai sensi dell'Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC.

Tale revisione è stata effettuata dal Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) che è responsabile per la valutazione delle questioni di sicurezza relative ai medicinali per uso umano e che ha prodotto un insieme di raccomandazioni. Poiché i farmaci contenenti l'idrossizina sono tutti stati approvati al livello nazionale, le raccomandazioni sono state inviate al Gruppo di Coordinamento per le Procedure Decentralizzate e di Mutuo Riconoscimento - Medicinali ad uso umano (CMDh) per una posizione definitiva. Il CMDh è un organismo regolatorio che rappresenta gli Stati Membri della Comunità Europea ed è responsabile di

assicurare standard di sicurezza armonizzati per quelli autorizzati mediante procedure nazionali in tutta l'UE.

In data 25 marzo 2015, il CMDh ha adottato la sua posizione all'unanimità, per cui le misure raccomandate dal PRAC saranno introdotte in tutti gli Stati Membri nei quali i farmaci sono autorizzati secondo un programma concordato.