

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O cloridrato de hidroxizina é um anti-histamínico de primeira geração autorizado pela primeira vez na década de 50 e disponível em 24 Estados-Membros do EEE. Os medicamentos são autorizados a nível nacional como medicamentos sujeitos a receita médica, para utilização em diversas indicações, incluindo o tratamento de perturbações de ansiedade, doenças da pele (tais como prurido, urticária ou dermatite) para sedação pré-operatória e para o tratamento de distúrbios do sono.

Em 7 de março de 2014, a autoridade competente da Hungria foi informada de novos dados sobre o potencial risco de desenvolvimento de prolongamento do intervalo QT e/ou *torsades de pointes* após a exposição à hidroxizina. A autoridade competente húngara considerou ser do interesse da União remeter a questão para o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. Foi solicitado ao PRAC que revisse o perfil benefício-risco de medicamentos contendo hidroxizina, prestando uma atenção especial ao seu potencial pró-arritmogénico em todas as indicações autorizadas e populações-alvo e que fornecesse a sua recomendação sobre se deveriam ser tomadas quaisquer medidas regulamentares relativas às Autorizações de Introdução no Mercado. No contexto da revisão, o PRAC consultou o Comité Pediátrico (PDCO) e o Grupo de Peritos em Geriatria (GEG) da EMA.

O PRAC reviu todos os dados disponíveis, incluindo dados pré-clínicos, dados de eficácia clínica e segurança e dados de segurança pós-comercialização no mercado, bem como as informações obtidas junto do PDCO e do GEG, no contexto da revisão do potencial risco de desenvolvimento de prolongamento do intervalo QT e de *torsades de pointes* após a exposição à hidroxizina. O PRAC considerou que os dados de eficácia não geraram novas preocupações. Com base nos dados não clínicos disponíveis, o PRAC concluiu que a hidroxizina tem potencial para bloquear os canais hERG e outros tipos de canais cardíacos, o que resulta num potencial risco de prolongamento do intervalo QT e acontecimentos de arritmias cardíacas. Este potencial risco foi confirmado por dados clínicos e de pós-comercialização no mercado, que também identificaram como população em situação de risco os doentes com fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT, tais como historial médico cardíaco, medicações concomitantes associadas ao prolongamento do intervalo QT e desequilíbrio eletrolítico. Isto está de acordo com o conceito da reserva de repolarização, que propõe que é necessária a ação concomitante de vários fatores para o esgotamento da reserva de repolarização, abrindo caminho para a ocorrência de perturbações eletrofisiológicas cardíacas.

O risco não diferiu entre indicações e não foi possível observar qualquer efeito da dose com base em dados de pós-comercialização no mercado, apesar de os dados pré-clínicos sugerirem que a hidroxizina tem um efeito inibitório dos canais hERG dependente da dose. O PRAC considerou que o potencial risco de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* pode ser adequadamente minimizado através de medidas de minimização dos riscos apropriadas direcionadas para os fatores de risco identificados e destinadas a restringir o uso da hidroxizina, em particular nas populações em situação de risco. Uma dose diária máxima de 100 mg foi considerada eficaz e bem tolerada e, por conseguinte, o PRAC recomendou restringir a dose diária máxima a 100 mg por dia em adultos, com as correspondentes alterações nas populações de crianças e idosos, com base nos dados farmacocinéticos. O PRAC também recomendou que a duração do tratamento deve ser a mais curta possível. O PRAC recomendou que a hidroxizina deve ser contraindicada em doentes com um prolongamento conhecido do intervalo QT adquirido ou congénito, bem como em doentes com um fator de risco conhecido para prolongamento do intervalo QT, incluindo doença cardiovascular conhecida, desequilíbrio significativo dos eletrólitos (hipocalemia, hipomagnesemia), historial familiar de morte súbita cardíaca, bradicardia significativa, uso concomitante de outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT e/ou induzir *torsades de pointes*. Além disso, foram implementadas novas alterações na informação do medicamento, incluindo uma

revisão da posologia e uma advertência de que o uso nos idosos não é recomendado devido aos efeitos anticolinérgicos. O PRAC também solicitou aos titulares das AIM que divulgassem uma Comunicação Direta dirigida aos médicos e profissionais de saúde (DHPC), avaliassem a eficácia das medidas de minimização dos riscos e continuassem a monitorizar os riscos de prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, arritmia ventricular, morte súbita e paragem cardíaca.

O PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo hidroxizina permanece positivo, desde que sejam implementadas as alterações acordadas na informação do medicamento e as medidas adicionais de minimização dos riscos.

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que

- o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) teve em linha de conta o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE;
- o PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis relativamente ao potencial risco de desenvolvimento de prolongamento do intervalo QT e/ou *torsades de pointes* após a exposição à hidroxizina, incluindo dados pré-clínicos, dados de eficácia clínica e segurança e dados de segurança pós-comercialização no mercado, os documentos submetidos pelos titulares das AIM, bem como os relatórios do Comité Pediátrico e do Grupo de Peritos em Geriatria;
- o PRAC considerou que os dados de eficácia disponíveis não geraram novas preocupações;
- o PRAC considerou que os dados de segurança disponíveis confirmam o potencial risco de prolongamento do intervalo QT associado ao uso de hidroxizina;
- o PRAC teve em linha de conta os fatores de risco conhecidos para o prolongamento do intervalo QT e concluiu que o potencial risco de prolongamento do intervalo QT pode ser adequadamente minimizado restringindo o uso da hidroxizina, particularmente em populações de doentes em situação de risco;
- o PRAC concordou com medidas que incluem uma revisão da posologia, contraindicações de uso em doentes com um prolongamento conhecido do intervalo QT adquirido ou congénito e doentes com um fator de risco conhecido para o prolongamento do intervalo QT, uma advertência de que o uso nos idosos não é recomendado devido ao efeito anticolinérgico e um pedido para que os titulares das AIM avaliem a eficácia das medidas de minimização dos riscos;

o PRAC concluiu, por conseguinte, que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo hidroxizina identificados no Anexo I continua a ser favorável, sujeito às alterações acordadas introduzidas na informação do medicamento, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas adicionais de minimização dos riscos.

Por conseguinte, o PRAC recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos identificados no Anexo I e para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

2 – Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças em relação à recomendação do PRAC

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. No entanto, o CMDh considerou que eram necessárias alterações adicionais à redação proposta para o Resumo das Características do

Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo, para fornecer orientações adequadas sobre a recomendação em relação à dose diária máxima em crianças e adolescentes com mais de 40 kg de peso corporal, mas idade inferior a 18 anos. O CMDh constatou que os dados farmacocinéticos revistos durante o procedimento indicam que a semivida da hidroxizina parece exibir um aumento linear com a idade (a semivida em crianças de 12 meses de idade é de 4 horas, em comparação com 11 horas nas crianças com 14 anos de idade, 14 horas em adultos e 29 horas nos idosos). Como a recomendação em crianças com peso inferior a 40 kg é de 2 mg/kg/dia, a dose diária máxima nesta população é de 80 mg por dia. Na medida em que 40 kg de peso é, geralmente, considerado como sendo o peso de uma criança de 12 anos, o CMDh concluiu que, com base nos dados farmacocinéticos disponíveis, a dose diária máxima de 100 mg por dia em adultos será considerada apropriada também para crianças com peso superior a 40 kg. O CMDh alterou a informação do medicamento em conformidade, revendo a redação da Secção 4.2 do RCM, da seguinte forma: «*Em adultos e crianças com peso superior a 40 kg, a dose diária máxima é de 100 mg por dia*», e clarificando o texto da recomendação em crianças até 40 kg de peso. A redação da Secção 3 do Folheto Informativo foi alterada em conformidade.

Além disso, o CMDh concordou que, ao implementarem as alterações acordadas na informação do medicamento, os titulares das AIM devem também rever a secção de posologia conforme adequado, para introduzir eventuais alterações decorrentes das recomendações revistas da dose diária máxima. Estas alterações devem ser submetidas nos termos de uma alteração de tipo IB.

No caso de medicamentos com uma formulação pediátrica (xarope ou solução oral), deverá considerar-se a disponibilização de um dispositivo de medição adequado.

Acordo do CMDh

O CMDh, tendo considerado a recomendação do PRAC, concorda com a globalidade das conclusões científicas do PRAC e concorda que as Autorizações de Introdução no Mercado relativas aos medicamentos contendo hidroxizina devem ser alteradas.