

Anexo I

**Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos,
vias de administração e , dos titulares das Autorizações de Introdução
no Mercado nos Estados-Membros**

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	UCB Pharma GmbH Geiselbergstraße 17-19 1110 Wien Austria	Hidroxizina, cloridrato	Atarax 25 mg - Filmtabletten	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Actavis EAD 29 Atanas Dukov Str. Sofia 1407 Bulgaria	Hidroxizina, cloridrato	Neurolax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	2 mg/ml	Xarope	Via oral
República Checa	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Dinamarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	UCB Pharma Oy Finland Itsehallintokuja 6 02600 ESPOO Finland	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX	2 mg/ml	Xarope	Via oral
Finlândia	UCB Pharma Oy Finland Itsehallintokuja 6 02600 ESPOO Finland	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	UCB Pharma S.A. 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX 100 mg, comprimé pelliculé sécable	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	UCB Pharma S.A. 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX 100 mg/2 ml, solution injectable	100 mg/2 ml	Solução injetável	Via intravenosa
França	UCB Pharma S.A. 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	UCB Pharma S.A. 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX sirop	2 mg/ml	Syrup	Via oral
França	Laboratoire Renaudin Z A. Errobi Itxassou 64250 Cambo les Bains France	Hidroxizina, cloridrato	HYDROXYZINE RENAUDIN 100 mg /2 ml, solution injectable	100 mg/2 ml	Solution for injection	Via intravenosa
França	Inopharm limited 7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor PO Box 24854 1304 Nicosia Cyprus	Hidroxizina, cloridrato	HYDROLAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Inopharm limited 7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor PO Box 24854 1304 Nicosia Cyprus	Hidroxizina, cloridrato	HYDROXYZINE INOPHARM 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Inopharm limited 7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor PO Box 24854 1304 Nicosia Cyprus	Hidroxizina, cloridrato	RAXTA 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Inopharm limited 7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor PO Box 24854 1304 Nicosia Cyprus	Hidroxizina, cloridrato	TADRO 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Arrow Generiques 26 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Hidroxizina, cloridrato	HYDROXYZINE ARROW 25 mg, comprimé pelliculé sécable	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim Germany	Hidroxizina, cloridrato	AH 3 N Tabletten	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim Germany	Hidroxizina, cloridrato	Atarax Tabletten	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Olvos Science AE Eleftherias 4 145 64, Kifisia Greece	Hidroxizina	EFIDAC	5%	Gel	Uso cutâneo
Grécia	UCB A.E. Ag. Dimitriou 63 17456, Alimos, Athens Greece	Hidroxizina	ATARAX	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	UCB A.E. Ag. Dimitriou 63 17456, Alimos, Athens Greece	Hidroxizina	ATARAX	100 mg/2 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Grécia	UCB A.E. Ag. Dimitriou 63 17456, Alimos, Athens Greece	Hidroxizina	ATARAX	10 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Grécia	UCB A.E. Ag. Dimitriou 63 17456, Alimos, Athens Greece	Hidroxizina	ATARAX	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	Uni-Pharma Kleon Tsetis Farmakeftika Ergastria ABEE 14 Km. Nat. Road Athens-Lamia 14564, K. Kifisia Greece	Hidroxizina	IREMOFAR	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Uni-Pharma Kleon Tsetis Farmakeftika Ergastria ABEE 14 Km. Nat. Road Athens-Lamia 14564, K. Kifisia Greece	Hidroxizina	IREMOFAR	10 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
Grécia	Uni-Pharma Kleon Tsetis Farmakeftika Ergastria ABEE 14 Km. Nat. Road Athens-Lamia 14564, K. Kifisia Greece	Hidroxizina	IREMOFAR	5%	Gel	Uso cutâneo
Hungria	UCB Magyarország Kft. Árpád fejedelem útja 26-28 1023 Budapest Hungary	Hidroxizina, cloridrato	Atarax 25 mg filmtabletta	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Islândia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	UCB Pharma Ireland Ltd United Drug House Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Hidroxizina, cloridrato	Ucerax 10mg/5ml Syrup	2 mg/ml	Xarope	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	UCB Pharma Ireland Ltd United Drug House Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Hidroxizina, cloridrato	Ucerax 25mg Film-coated Tablets	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	UCB Pharma S.p.a. Via Gadames 57 20151 Milano Italy	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX	2 mg/ml	Xarope	Via oral
Itália	UCB Pharma S.p.a. Via Gadames 57 20151 Milano Italy	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	UCB Pharma S.p.a. Via Gadames 57 20151 Milano Italy	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX	100 mg/2 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Luxemburgo	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	10 mg	Comprimido revestido	Via oral
Luxemburgo	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido	Via oral
Luxemburgo	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	100 mg	Comprimido revestido	Via oral
Malta	Alliance Pharmaceuticals Limited Avonbridge House Bath Road, Chippenham Wiltshire SN15 2BB United Kingdom	Hidroxizina, cloridrato	Atarax 10mg tablets	10 mg	Comprimido	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Malta	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax 25mg tablets	25 mg	Comprimido	Via oral
Malta	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax Syrup 0.2%	2 mg/ml	Xarope	Via oral
Noruega	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina	Atarax	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 1070 Bruxelles Belgium	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. ul. Partyzancka 133/151 95-200 Pabianice Poland	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum Aflofarm	2 mg/ml	Xarope	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Biogened S.A ul. Pojeziarska 99 91-342 Łódź Poland	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum Biogened	1,6 mg/g	Xarope	Via oral
Polónia	Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA ul. J. Lea 208 30-133 Kraków Poland	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum Espefa	2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA ul. J. Lea 208 30-133 Kraków Poland	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum Espefa	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA ul. J. Lea 208 30-133 Kraków Poland	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum Espefa	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Poland	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum Teva	50 mg/ml	Solução injetável	Via intramuscular
Polónia	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 17000 Praha 7 PSC 170 00 Holesovice Czech Republic	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum VP	2 mg/ml	Xarope	Via oral
Polónia	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 17000 Praha 7 PSC 170 00 Holesovice Czech Republic	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum VP	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 17000 Praha 7 PSC 170 00 Holesovice Czech Republic	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzinum VP	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Rua Victor Câmara, Edifício Q 60, D. Maria I, Piso 1 Fracção D, Quinta da Fonte 2770-229 Paço de Arcos Portugal	Hidroxizina	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Rua Victor Câmara, Edifício Q 60, D. Maria I, Piso 1 Fracção D, Quinta da Fonte 2770-229 Paço de Arcos Portugal	Hidroxizina	Atarax	2 mg/ml	Xarope	Via oral
República Eslovaca	UCB s.r.o Thámova 13 180 00 Praha 8 Czech Republic	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	UCB Pharma, S.A. Paseo de la Castellana 141 planta 15 Madrid 28046 Spain	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX 25 mg COMPRIMIDOS	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	UCB Pharma, S.A. Paseo de la Castellana 141 planta 15 Madrid 28046 Spain	Hidroxizina, cloridrato	ATARAX 2mg/ml JARABE	2 mg/ml	Xarope	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	DERMOGEN PHARMA, S.A. Aragoneses, 15 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Hidroxizina, cloridrato Propifenazona Codeína, fosfato	DOLODENS GRAGEAS	15 mg 100 mg 10 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Hidroxizina, cloridrato	Atarax	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Países Baixos	UCB Pharma B.V. Lage Mosten 33 4822 NK BREDA The Netherlands	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzine-2 HCl 10	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	UCB Pharma B.V. Lage Mosten 33 4822 NK BREDA The Netherlands	Hidroxizina, cloridrato	Hydroxyzine-2 HCl 25	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	UCB Pharma Limited 208 Bath Road, Slough Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Hidroxizina, cloridrato	Ucerax 10mg/5ml Syrup	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Reino Unido	UCB Pharma Limited 208 Bath Road, Slough Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Hydroxyzine hydrochloride	Ucerax 25 mg film-coated tablets	25 mg	Comprimido revestido	Via oral

Estado-Membro (UE/EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Alliance Pharmaceuticals Limited Avonbridge House Bath Road, Chippenham Wiltshire SN15 2BB United Kingdom	Hydroxyzine hydrochloride	Atarax 10mg film-coated tablets	10 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Alliance Pharmaceuticals Limited Avonbridge House Bath Road, Chippenham Wiltshire SN15 2BB United Kingdom	Hydroxyzine hydrochloride	Atarax 25mg film-coated tablets	25 mg	Comprimido revestido	Via oral

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.

Anexo III

Modificações às secções relevantes do Resumo das características do medicamento e folheto informativo

Nota:

Estas modificações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e folheto informativo são o resultado de um procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da Directiva 2001/83/EC.

I. Resumo das características do medicamento

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Esta secção deve ser modificada de modo a refletir o texto seguinte:

[Nome do medicamento] deve ser utilizado na dose mínima eficaz e durante o menor tempo possível.

Nos adultos e crianças com peso superior a 40 Kg, a dose máxima diária não deve exceder os 100 mg.

Nos idosos, a dose máxima diária não deve exceder os 50 mg por dia (ver secção 4.4).

Nas crianças com peso até 40 Kg, a dose máxima diária não deve exceder os 2 mg/Kg de peso corporal.

Secção 4.3 Contraindicações

Deve ser adicionado o texto seguinte a esta secção:

Doentes com conhecido prolongamento do intervalo QT, adquirido ou congénito.

Doentes com factor de risco conhecido para a ocorrência de prolongamento do intervalo QT, incluindo doença cardiovascular conhecida, desequilíbrio electrolítico significativo (hipocaliemia, hipomagnesemia), antecedentes familiares de morte súbita por doença cardíaca, bradicardia significativa, uso concomitante de fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou induzir Torsade de Pointes (ver secções 4.4 e 4.5).

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve ser adicionado o texto seguinte a esta secção:

Efeitos cardiovasculares

A hidroxizina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma. Durante o período de monitorização pós-comercialização, ocorreram casos de prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes em doentes sob terapêutica com hidroxizina. A maioria destes doentes apresentava outros factores de risco, desequilíbrios electrolíticos e tratamentos concomitantes que podem ter contribuído para estas situações (ver secção 4.8).

A hidroxizina deve ser utilizada na dose mínima eficaz e durante o menor tempo possível.

O tratamento com a hidroxizina deve ser interrompido se ocorrerem sinais ou sintomas que possam ser associados a arritmia cardíaca e os doentes devem procurar imediatamente assistência médica.

Os doentes devem ser instruídos no sentido de comunicarem imediatamente quaisquer sintomas cardíacos.

Doentes idosos

A hidroxizina não é recomendada nos doentes idosos devido a um decréscimo na eliminação da hidroxizina nesta população quando comparada com doentes adultos e devido a um maior risco de reações adversas (p.e. efeitos anticolinérgicos) (ver secções 4.2 e 4.8).

Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Deve ser adicionado o texto seguinte a esta secção:

Associações contraindicadas

A coadministração de hidroxizina com fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou induzirem Torsade de Pointes, p.e. fármacos antiarrítmicos da classe IA (p.e. quinidina, disopiramida) e da classe III (p.e. amiodarona, sotalol), alguns antihistamínicos, alguns antipsicóticos (p.e. haloperidol), alguns antidepressivos (p.e. citalopram, escitalopram), alguns antimaláricos (p.e. mefloquina), alguns antibióticos (p.e. eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina), alguns fármacos antifúngicos (p.e. pentamidina), alguns medicamentos

gastrointestinais (p.e. prucaloprida), alguns medicamentos utilizados no tratamento do cancro (p.e. toremifeno, vandetanib), metadona, aumentam o risco de arritmia cardíaca. Deste modo, a combinação é contraindicada (ver secção 4.3).

Associações que requerem precauções de utilização

Deve ser adicionado o texto seguinte a esta secção:

É recomendada precaução com fármacos indutores de bradicardia e hipocaliemia.

Associações que requerem precauções de utilização

Deve ser adicionado o texto seguinte a esta secção:

A hidroxizina é metabolizada pela desidrogenase alcoólica e CYP3A4/5 e um aumento nas concentrações sanguíneas de hidroxizina pode ser esperado quando a hidroxizina é coadministrada com fármacos conhecidos por serem potenciais inibidores destas enzimas.

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

Deve ser adicionado o texto seguinte a esta secção:

Desconhecido: arritmias ventriculares (p.e. Torsade de Pointes), prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4).

II. Folheto Informativo

Deve ser incluído o texto seguinte nas secções especificadas:

Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar X

Não tome X

- se o seu ECG (eletrocardiograma) apresentar um distúrbio do ritmo cardíaco denominado "prolongamento do intervalo QT"
- se tem ou teve uma doença cardiovascular ou se o seu ritmo cardíaco é muito baixo
- se tem níveis baixos de sal no organismo (p.e. níveis baixos de potássio ou de magnésio)
- se está a tomar determinados medicamentos para problemas do ritmo cardíaco ou medicamentos que possam afetar o ritmo cardíaco (ver "Outros medicamentos e X")
- se tem *algum* familiar próximo que tenha falecido subitamente devido a problemas cardíacos

Advertências e precauções

X pode estar associado a um risco aumentado de distúrbios do ritmo cardíaco, os quais podem colocar a vida em risco. Deste modo, informe o seu médico se tem algum problema cardíaco ou se está a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Procure imediatamente assistência médica se sentir problemas no coração enquanto estiver a tomar X tais como palpitações, dificuldade em respirar ou perda de consciência. O tratamento com hidroxizina deve ser interrompido.

Outros medicamentos e X

<Informe o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se estiver a <tomar> <utilizar>, tiver tomado <utilizado> recentemente, ou se vier a <tomar> <utilizar> outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica. X pode afectar ou ser afetado por outros medicamentos.

Não tome X se estiver a tomar medicamentos para tratar:

- infeções bacterianas (p.e. os antibióticos eritromicina, moxifloxacina, levofloxacina)
- infeções fúngicas (p.e. pentamidina)

- distúrbios cardíacos ou pressão sanguínea elevada (p.e., amiodarona, quinidina, disopiramida, sotalol)
- psicoses (p.e. haloperidol)
- depressão (p.e. citalopram, escitalopram)
- distúrbios gastrointestinais (p.e. prucaloprida)
- alergia
- malária (p.e. mefloquina)
- cancro (p.e. toremifeno, vandetanib)
- abuso de fármacos ou dor forte (metadona)

Secção 3 Como tomar X

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

X deve ser utilizado na dose mínima eficaz e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível.

Nos adultos e crianças com peso superior a 40 Kg, a dose máxima diária não deve exceder os 100 mg por dia para qualquer das indicações.

Nos idosos, a dose máxima diária não deve exceder os 50 mg por dia.

Nas crianças com peso até 40 Kg, a dose máxima diária não deve exceder os 2 mg/Kg de peso corporal/dia.

Se tomar mais X do que deveria

Se tiver utilizado ou tomado demasiado X, contacte imediatamente [a ser completado nacionalmente], em especial no caso de ingestão em demasia por uma criança. No caso de sobredosagem, deve ser implementado tratamento sintomático. Deve ser realizada monitorização através de electrocardiograma (ECG) devido à possibilidade de surgirem distúrbios no ritmo cardíaco, tais como prolongamento do intervalo QT ou Torsade de Pointes.

Secção 4 Efeitos secundários possíveis

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Pare de tomar o medicamento e consulte imediatamente um médico se sentir alterações no ritmo cardíaco, tais como palpitações, dificuldade em respirar ou perda de consciência.

Anexo IV

Calendário para a implementação do acordo

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Março de 2015 CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	17 de abril de 2015
Implementação do acordo pelo Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IB pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	19 de junho de 2015