

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Solução injectável	Via intramuscular, via intravenosa
Grécia	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Solução injectável	Via intramuscular, via intravenosa

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MEDICAMENTOS QUE CONTÊM DEXTROPROPOXIFENO (ver Anexo I)

Os medicamentos que contêm dextropropoxifeno (como componente único ou em combinação com paracetamol ou paracetamol/caféina) são utilizados no tratamento sintomático da dor e encontram-se actualmente autorizados em vários Estados-Membros. As indicações autorizadas divergem consideravelmente entre os Estados-Membros, variando entre “dor moderada a grave”, “dor ligeira a moderada” e “dores agudas e crónicas com origens diversas”.

Com base na evidência de efeitos prejudiciais incluída em comunicações de sobredosagens fatais, nas divergências a nível das revisões de segurança e nas acções regulamentares anteriores tomadas por vários Estados-Membros, a Comissão Europeia iniciou um processo de arbitragem ao abrigo do n.º 2 do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para abordar esta questão de saúde pública em relação a medicamentos que contêm dextropropoxifeno e paracetamol, tendo, por conseguinte, remetido a questão ao CHMP, em 30 de Novembro de 2007.

Em 31 de Março de 2009, após ter analisado as preocupações maiores apresentadas pelo CHMP relativamente à toxicidade do dextropropoxifeno, dado o seu índice terapêutico estreito e os seus efeitos adversos sobre o sistema cardio-respiratório, assim como a ausência de dados relativos à utilização de medicamentos em que o dextropropoxifeno é o componente único, a Comissão Europeia decidiu alargar o âmbito do processo de arbitragem de modo a incluir também os medicamentos autorizados que contêm apenas dextropropoxifeno.

Para abordar as preocupações acima referidas, o CHMP reviu os dados apresentados pelos titulares das AIM e os dados disponibilizados pelos Estados-Membros em relação a intoxicações envolvendo o dextropropoxifeno e a investigação de mortes suspeitas nos respectivos países.

Eficácia

Os dados de eficácia disponíveis são limitados devido a insuficiências metodológicas, tais como a ausência do cálculo do tamanho da amostra na maioria dos estudos sobre a dor aguda realizados em dupla ocultação e a ausência de dados de eficácia a longo prazo que sustentem a utilização de combinações de dose fixa de dextropropoxifeno e paracetamol como tratamento prolongado.

Apesar de as meta-análises disponíveis incluírem principalmente estudos de dose única, estes dados proporcionaram também outras informações sobre a eficácia dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno. Relativamente a uma dose única de dextropropoxifeno 65 mg na dor pós-operatória, o número que foi necessário tratar para se obter um benefício de alívio da dor de pelo menos 50 % foi 7,7 (intervalo de confiança de 95 % 4,6 a 22), quando comparado com o placebo num período de 4-6 horas. Isto significa que um em cada oito indivíduos com dor de intensidade moderada a grave experimentalmente pelo menos um alívio de 50 % da dor com dextropropoxifeno 65 mg, o que não aconteceria com o placebo. Para a dose equivalente de dextropropoxifeno combinado com paracetamol 650 mg, o NNT foi de 4,4 (3,5 a 5,6) em comparação com o placebo, indicando uma eficácia superior.

Na dor aguda, a combinação fixa de dextropropoxifeno e paracetamol parece ser um analgésico eficaz; este resultado seria expectável, dado que o paracetamol é por si só um analgésico eficaz. No entanto, não existem evidências claras, com base em ensaios clínicos, de uma eficácia superior da combinação de dextropropoxifeno e paracetamol em comparação com doses terapêuticas normais de paracetamol como componente único, dado que os ensaios que sugeriram a superioridade em relação ao paracetamol

utilizaram doses subterapêuticas deste fármaco. O ibuprofeno também demonstrou uma eficácia superior, como dose única, na gestão da dor pós-operatória grave, sendo o tramadol igualmente eficaz neste cenário.

Na dor crónica, outras combinações de paracetamol e um opióide (tal como a combinação de dose fixa de paracetamol e fosfato de codeína), ou uma combinação de um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) e de um opióide diferente do dextropropoxifeno, demonstraram ser pelo menos tão eficazes quanto a combinação fixa de dextropropoxifeno e paracetamol.

Segurança

O perfil geral de segurança dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno baseia-se numa extensa experiência pós-comercialização (de mais de 40 anos).

As reacções adversas fatais comunicadas com maior frequência incluíram afecções hepatobiliares, afecções dos tecidos cutâneos, perturbações gerais, doenças do sangue e do sistema linfático, doenças do sistema nervoso, doenças gastrointestinais e cardiopatias.

No entanto, a principal preocupação de segurança relativa ao dextropropoxifeno consiste no facto de ter um índice terapêutico muito estreito em condições normais de utilização: após sobredosagem, as arritmias cardíacas (que não podem ser revertidas com naloxona) e os efeitos secundários dos opióides (como a depressão respiratória) são de início rápido e frequentemente fatais — existe evidência em como a taxa de casos fatais é mais elevada do que, por exemplo, para os antidepressivos tricíclicos.

O índice terapêutico estreito significa que a sobredosagem accidental é uma possibilidade real em condições normais de utilização, sobretudo em doentes que estejam a tomar certas medicações concomitantes ou quando combinado mesmo com uma quantidade reduzida de álcool.

Uma vez que foram realizadas análises de benefício/risco de medicamentos que contêm dextropropoxifeno no Reino Unido, Suécia, França e Irlanda em 2005 — após as quais o medicamento combinado de dose fixa (paracetamol + dextropropoxifeno) foi retirado do mercado no Reino Unido, Suécia e Irlanda — ficou disponível um conjunto substancial de novas informações de segurança.

Em particular, dados mais abrangentes de mortalidade ao nível nacional, de França, nomeadamente resultados de toxicologia forense, forneceram evidência de um número significativamente maior de mortes associadas ao uso de medicamentos que contêm dextropropoxifeno do que o que tinha sido estimado anteriormente.

Da mesma forma, na Irlanda, a análise realizada em 2009 de mais dados da Unidade de Investigação de Álcool e Drogas da Comissão de Investigação para a Saúde revelou uma subcomunicação significativa de mortes associadas a medicamentos que contêm dextropropoxifeno — indicando taxas de fatalidade quinze vezes mais elevadas às anteriormente descritas.

Além disso, a investigação realizada no Reino Unido demonstrou os benefícios de retirar o dextropropoxifeno do mercado — com evidência clara de uma queda no número de mortes associadas ao dextropropoxifeno, mas sem qualquer aumento na mortalidade devido a intoxicação com outros analgésicos comuns.

Depois da revisão de todos os dados disponíveis, o CHMP considerou que os diferentes valores proporcionados pelas fontes dos dados (comunicações espontâneas, centros forenses e antivenenos, estatísticas de mortalidade nacionais) demonstravam, em geral, um número significativo de mortes em que o dextropropoxifeno se encontrava presente em níveis tóxicos.

Com base nas fontes de dados disponíveis, o CHMP considerou que a comunicação espontânea subestimava significativamente o número de mortes comunicadas associadas ao dextropropoxifeno. O CHMP considerou também que, nesta situação, os dados recolhidos pelos centros antivenenos nacionais têm limitações, dado que o dextropropoxifeno pode causar uma morte extremamente rápida (em menos de uma hora); se um doente morre antes de receber atenção médica, é pouco provável que o centro antivenenos seja contactado. Devido a este facto, os dados mais fiáveis provêm da análise forense e das estatísticas de mortalidade nacionais. Uma revisão completa dos casos de sobredosagem fatal associados ao dextropropoxifeno (isolado ou em combinação com paracetamol/cafeína) apoiava a preocupação maior relativa à toxicidade fatal de medicamentos que contêm dextropropoxifeno em condições normais de utilização devido ao seu índice terapêutico estreito.

A disponibilidade de uma formulação parentérica pode ser vista como proporcionando uma opção terapêutica suplementar, dado que é possível argumentar que reduz o risco de uma sobredosagem accidental (a ingestão de uma dose excessiva pelo doente devido à falta de eficácia) e de uma sobredosagem intencional (dependendo do local onde o medicamento se encontra armazenado). No entanto, o CHMP considerou que os opióides parentéricos representam, em si, outros riscos significativos, tais como o abuso/dependência e o uso para fins recreativos, que são também um motivo de preocupação maior.

Medidas de minimização do risco

As medidas de minimização do risco propostas pelos titulares da AIM incluíram a restrição do uso do medicamento (ou seja, alterações no RCM para restringir a população; redução dos tamanhos das embalagens), a modificação da posologia (por ex., redução da posologia na população idosa) e a adição de outras advertências de segurança (por ex., acerca do uso concomitante com o álcool, dependência e tolerância, combinação com outros analgésicos de acção central e sobredosagem em crianças).

No entanto, não foi dada consideração à necessidade de dispor de dados de mortalidade a nível nacional e, em particular, de dados de patologia forense, para garantir que quaisquer medidas de minimização do risco estão a funcionar: não é possível utilizar dados recolhidos rotineiramente (espontâneos) para avaliar a eficácia das medidas de minimização do risco, devido à subcomunicação significativa até dos acontecimentos adversos graves, incluindo a morte. Além disso, em alguns Estados-Membros tem sido difícil e moroso coligir os dados relevantes para efeitos dos processos de arbitragem do Artigo 31.º, e não seria praticável e, a médio prazo, não seria exequível monitorizar a eficácia das actividades de minimização do risco nestes países.

Para além das advertências reforçadas e de contra-indicações mais extensas propostas por vários titulares da AIM, as restantes propostas de alterações do RCM e FI — por exemplo, relativamente às indicações — reflectiam as variações existentes na Europa e muitas vezes não eram internamente consistentes.

Benefício/risco

Os dados disponíveis demonstraram apenas uma eficácia limitada dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno no tratamento sintomático da dor. Apesar de estes medicamentos serem considerados úteis, por alguns doentes, na gestão da dor, os resultados dos ensaios clínicos não proporcionam evidência da eficácia superior do dextropropoxifeno isolado ou em combinação com paracetamol, quando comparado com doses terapêuticas normais de analgésicos simples. Além do mais, a inexistência de dados de eficácia a longo prazo não permitiu tirar conclusões definitivas acerca da eficácia dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno como tratamento de longo prazo.

Apesar de as comunicações espontâneas sugerirem que o alerta de segurança no que respeita à sobredosagem não era significativo, outros dados, mais completos, em particular dos centros forenses e das estatísticas de mortalidade nacionais, confirmaram que o risco de sobredosagem fatal acidental em condições normais de utilização associado a medicamentos que contêm dextropropoxifeno constitui uma preocupação maior, principalmente devido ao seu índice terapêutico estreito e à elevada mortalidade por caso. Os diferentes valores proporcionados pelas fontes de dados disponíveis (comunicações espontâneas, centros forenses e antivenenos, estatísticas de mortalidade nacionais) revelaram, em geral, um número significativo de mortes em que o dextropropoxifeno se encontrava presente em níveis tóxicos. Uma proporção substancial das sobredosagens fatais é acidental — ocorrendo em condições normais de utilização, para a indicação autorizada de dor — e há um impacto significativo na saúde pública em relação apenas a estes casos.

Tendo em consideração o contexto complexo no qual os casos de sobredosagem fatal ocorreram em condições normais de utilização, o índice terapêutico estreito do medicamento e o seu potencial de causar uma morte rápida, o CHMP considerou que as actividades de minimização do risco acima propostas, de limitação da indicação, redução dos tamanhos das embalagens e/ou introdução de advertências adicionais quanto à segurança e contra-indicações (incluindo as que vão além da Informação sobre o medicamento) não reduziriam os riscos para um nível aceitável.

Apesar de a formulação parentérica do dextropropoxifeno poder ser considerada como proporcionando uma outra opção terapêutica, os opióides parentéricos constituem, por si próprios, outros riscos significativos, tais como o abuso/dependência e o uso para fins recreativos, o que parece difícil de justificar neste caso, dada a falta de evidência quanto à sua eficácia.

Com base na eficácia limitada e no risco significativo de sobredosagem fatal (em particular a sobredosagem acidental), o CHMP considerou que o perfil de benefício/risco dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno era negativo. Por conseguinte, o CHMP recomendou a retirada de todas as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm dextropropoxifeno.

Um grupo de titulares de AIM discordou do parecer recomendando a retirada das autorizações de introdução no mercado e solicitou o seu reexame.

O CPMP, tendo analisado os fundamentos do pedido de reexame do parecer apresentados, por escrito e oralmente, pelo referido grupo de titulares de AIM, considerou que a concepção do estudo destinado a demonstrar a superioridade da eficácia da combinação dextropropoxifeno/paracetamol relativamente ao paracetamol isoladamente era imperfeita, e que mesmo um estudo bem concebido não alterava o perfil benefício/risco dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno, à luz do índice terapêutico estreito.

Por conseguinte, o CHMP concluiu, por maioria dos seus membros, que o perfil benefício/risco dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno é negativo e que o seu parecer de 25 de Junho de 2009 sobre os medicamentos contendo dextropropoxifeno para uso oral/rectal não seria revisto; recomendou a retirada das autorizações de introdução no mercado, a entrar em vigor nos 15 meses após a Decisão do Comité, para permitir a alteração da terapêutica dos doentes para alternativas mais seguras, dada a extensa utilização clínica de medicamentos que contêm dextropropoxifeno e o vasto número de doentes a eles expostos em alguns Estados-Membros.

Apesar de o risco de sobredosagem fatal existir, o CHMP considerou que, no caso dos medicamentos para administração parentérica contendo dextropropoxifeno, o risco é limitado, tendo em conta o facto de estes serem administrados em meio hospitalar (por profissionais de saúde) e de estarem classificados como medicamentos sujeitos a receita médica especial por conterem substâncias classificadas como estupefacientes, bem como a falta de evidência de sobredosagens fatais, em particular de sobredosagens acidentais. Não obstante, o CHMP também teve em consideração o índice terapêutico estreito bem

estabelecido, bem como outros riscos conhecidos associados ao uso de opióides para administração parentérica e potencialmente associados ao uso de dextropropoxifeno para administração parentérica, como, por exemplo, o abuso e a dependência, uma vez que a eficácia dos medicamentos para administração parentérica contendo dextropropoxifeno não foi estabelecida, o CHMP concluiu que o perfil benefício/risco desses medicamentos era negativo, tendo recomendado a suspensão das autorizações de introdução no mercado, a entrar em efeito nos 15 meses após a Decisão do Comité, de modo a que os profissionais de saúde se pudessem preparar para uma eventual mudança para alternativas seguras. A revogação da suspensão ficou condicionada à apresentação, pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, de evidências de uma população de doentes em que o perfil benefício/risco dos medicamentos contendo dextropropoxifeno para administração parentérica seja positivo.

FUNDAMENTOS DA SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O CHMP,

- considerando o processo de arbitragem, nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativo aos medicamentos que contêm dextropropoxifeno,

- considerando a avaliação dos fundamentos do pedido de reexame apresentados por um grupo de titulares de AIM em 15 de Julho de 2009, bem como as informações apresentadas pelos titulares de AIM por ocasião de explicações orais em 20 de Outubro de 2009, e tendo em conta os debates em sede do Comité,

- considerando que a eficácia dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno para administração parentérica não foi estabelecida,

- considerando o risco de sobredosagem fatal com dextropropoxifeno. O Comité notou que este risco é limitado, tendo em conta o facto de estes serem administrados em meio hospitalar (por profissionais de saúde) e de estarem classificados como medicamentos sujeitos a receita médica especial por conterem substâncias classificadas como estupefacientes (no Estado-Membro onde o medicamento está autorizado). No entanto, o CHMP tomou nota do índice terapêutico estreito dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno. Além disso, considerando outros riscos conhecidos associados ao uso de opióides para administração parentérica, como o risco de abuso e dependência,

- concluindo que os riscos associados ao uso dos medicamentos contendo dextropropoxifeno para administração parentérica no tratamento da dor sintomática ultrapassam os potenciais benefícios, dado que a eficácia não foi demonstrada.

O CHMP, após ter analisado a questão, tal como consta do relatório de avaliação em apêndice, recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado de todos os medicamentos para administração parentérica indicados no Anexo I, a entrar em efeito nos 15 meses após a Decisão do Comité, para permitir que profissionais de saúde se possam preparar para uma eventual mudança para alternativas seguras. A revogação da suspensão ficou condicionada à apresentação, pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, de evidências de uma população de doentes em que o perfil benefício/risco dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno para administração parentérica seja positivo.

ANEXO III
CONDIÇÕES PARA A REVOGAÇÃO DA SUSPENSÃO

A revogação da suspensão fica condicionada à apresentação às autoridades nacionais competentes, pelos titulares das autorizações de introdução no Mercado, do seguinte:

- evidências de uma população de doentes em que o perfil benefício/risco dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno para administração parentérica seja positivo.