

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S) TITULAR(ES)
DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	20 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	60 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan	ETHIRFIN	120 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	200 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	MEDAC Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Fehlandtstr. 3 20354 Hamburg Germany	CAPROS 1 x täglich	20 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	MEDAC Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Fehlandtstr. 3 20354 Hamburg Germany	CAPROS 1 x täglich	60 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	MEDAC Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Fehlandtstr. 3 20354 Hamburg Germany	CAPROS 1 x täglich	120 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	MEDAC Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Fehlandtstr. 3 20354 Hamburg Germany	CAPROS 1 x täglich	200 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	20 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	60 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	120 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	200 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Itália	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	20 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	60 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Itália	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	120 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Itália	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ETHIRFIN	200 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ZOMORPH CAPSULES XL 20mg Prolonged-Release Capsules	20 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ZOMORPH CAPSULES XL 60mg Prolonged-Release Capsules	60 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ZOMORPH CAPSULES XL 120mg Prolonged-Release Capsules	120 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	ETHYPHARM 17/21 rue Saint-Matthieu 78550 Houdan France	ZOMORPH CAPSULES XL 200mg Prolonged-Release Capsules	200 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A NÃO RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Ethirfin e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

A Ethypharm submeteu um pedido de renovação, no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo, para o medicamento Ethirfin e nomes associados, 20 mg, 60 mg, 120 mg e 200 mg.

O pedido foi submetido ao Estado-Membro de referência, a Dinamarca e aos Estados-Membros envolvidos (EME), nomeadamente a Alemanha, Irlanda, Itália e Reino Unido.

Durante a avaliação, a Alemanha e o Reino Unido manifestaram preocupações importantes relacionadas com a segurança, tendo a questão sido remetida para o CMD(h), nos termos do disposto no n.º 1 do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

No final do procedimento do CMD(h), dado que não se chegou a acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP.

Em 30 de Outubro de 2009, a Dinamarca notificou o CHMP relativamente ao pedido de arbitragem nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. A Alemanha e o Reino Unido tinham manifestado preocupações relacionadas com um potencial risco grave para a saúde pública devido ao perfil de dissolução do medicamento de libertação modificada, que permite a libertação de até 80 % da substância activa em 30 minutos, quando exposto a álcool a 20 %.

O CHMP analisou a questão e, em Julho de 2010, adoptou um parecer que recomendava que a renovação da autorização de introdução no mercado ficasse sujeita a condições consideradas essenciais para a utilização segura e eficaz do medicamento. Na sequência de um pedido da Comissão Europeia, em Setembro de 2010, o CHMP voltou a analisar a recomendação adoptada anteriormente à luz do perfil de benefício-risco e dos requisitos do n.º 2 do artigo 24.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

2. Aspectos relativos à qualidade

Os medicamentos de libertação modificada representam formas de dosagem complexas concebidas para libertar os medicamentos de forma controlada, de modo a atingir os perfis de eficácia e segurança pretendidos. Se, no entanto, o sistema de libertação modificada for influenciado por qualquer factor ou substância externos (tal como o álcool), é possível que uma grande quantidade da substância activa seja libertada num curto intervalo de tempo, fazendo com que se assemelhe a uma forma de dosagem de libertação imediata. Este efeito é conhecido como “*dumping* de dose”.

As propriedades de libertação prolongada deste medicamento são asseguradas pelo revestimento de película composto pelo derivado de polimetacrilato plastificado com trietilcitrato (TEC), ao qual é adicionado talco e sílica coloidal hidrofóbica.

O polimetacrilato é um polímero que forma uma película contínua quando processado. Esta película funciona como uma membrana que permite a difusão da substância activa, dependendo da sua permeabilidade. A preparação de polimetacrilato é miscível em água e em etanol.

O trietilcitrato actua como plastificante. O trietilcitrato é solúvel em água e miscível em etanol.

Os perfis de dissolução foram realizados apenas com a cápsula de 200 mg. Esta dosagem é considerada como representativa das outras dosagens (20, 60 e 120 mg), uma vez que todas são doses proporcionais e fabricadas com os mesmos microgrânulos. O método utilizado no teste de dissolução foi um teste de rotina, i. e. um agitador de pás a 100 rpm com 1000 ml de meio. O meio de dissolução

foi água, carregada com 5, 10 e 20 % de etanol, de acordo com o documento de perguntas e respostas EMA QWP relativo à necessidade de estudos de dissolução *in vitro* com álcool para medicamentos orais de libertação modificada, incluindo medicamentos opióides (*Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products*). A dissolução foi avaliada durante um período de 8 horas. Foi demonstrado que a taxa de dissolução aumenta com o aumento da concentração de etanol no meio de dissolução. Foram obtidos resultados fora das especificações após 0,25 horas em álcool a 20 %, após 0,5 horas em álcool a 10 % e após 2 horas em álcool a 5 %.

Os resultados dos testes de dissolução demonstram que a formulação se encontra dentro do limite da Farmacopeia Europeia para os medicamentos de libertação convencional (no mínimo 75 % de substância activa dissolvida em 45 minutos) e, por conseguinte, sofre alterações importantes que levam a uma libertação rápida descontrolada da maior parte da substância activa.

3. Aspectos clínicos

Não foram realizados estudos *in vivo* para investigar o efeito do álcool sobre a absorção do medicamento.

Não foram notificados efeitos adversos com o Ethirfin e nomes associados que se suspeite estarem relacionados com o consumo concomitante de álcool.

Deve ter-se em conta que o medicamento já inclui uma contra-indicação específica quanto à ingestão concomitante de álcool. No entanto, o consumo de álcool é frequente em doentes com dor crónica, devido ao facto de este reduzir a percepção da dor. Na literatura científica, a ingestão de álcool é identificada como mecanismo utilizado para lidar com o stress associado à dor.

Este consumo poderá ser ainda agravado pelo facto de muitos doentes com dor crónica sofrerem também de depressão. A associação da depressão com a dor tem um impacto muito maior que qualquer uma das patologias ocorrendo isoladamente. Em doentes com dor, a depressão é associada a mais locais com dor, intensidade da dor mais pronunciada, maior duração da dor e probabilidade aumentada de uma resposta fraca ao tratamento (Bair, J *et al.*, *Psychosom Med.* 2008 Outubro; 70(8): 890-897).

A associação entre a dor e o consumo de álcool foi avaliada por Brennan *et al* num estudo de coorte de 401 doentes idosos com hábitos de consumo diferentes (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Foram incluídos no estudo quer consumidores problemáticos, quer consumidores não problemáticos de bebidas alcoólicas. Tanto os consumidores problemáticos, como os não problemáticos referiram a utilização do álcool como forma de controlar a dor, apesar de em menor número no último grupo (ver figura 1). A dor inicial revelou-se como um factor preditivo significativo do consumo de álcool no período de acompanhamento de 3 anos.

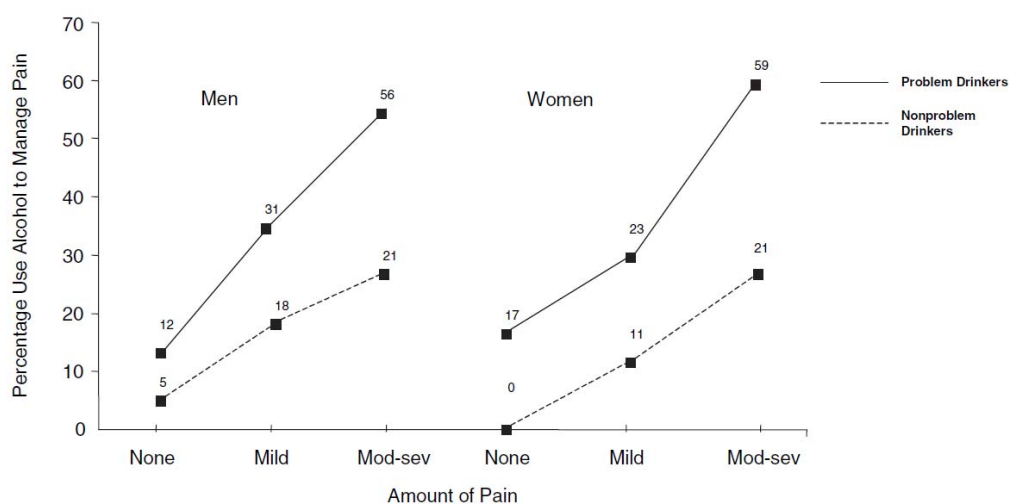


Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

LEGENDA

Percentage use alcohol to manage pain - Percentagem de utilização de álcool como forma de controlar a dor

Men – Homens

Women – Mulheres

Problem drinkers – Consumidores de álcool problemáticos

Nonproblem drinkers – Consumidores de álcool não problemáticos

None – Nenhuma

Mild – Ligeira

Mod-sev – Mod-grave

Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Figura I Utilização do álcool como forma de controlo da dor entre consumidores de álcool problemáticos e não problemáticos

Fonte: Brennan et al., Addiction 2005; 100 : 777-86

Apesar de se poder argumentar que os doentes poderão utilizar menos álcool como estratégia de auto-medicação caso sejam tratados de forma suficiente com analgésicos, como opióides, os resultados de um inquérito recente sobre a saúde realizado na Dinamarca (Ekholm *et al.* Eur J Pain 2009; 13: 606-12) revela um padrão diferente de comportamento. Neste estudo, os participantes foram questionados sobre o número de vezes em que consumiram álcool na semana transacta e a frequência de ingestão compulsiva de álcool no mês transacto (5292 respostas). Cerca de 20 % das pessoas que responderam ao inquérito comunicaram dor crónica (>6 meses). A associação entre a dor crónica e o consumo de álcool encontra-se resumida no quadro abaixo.

Table 2

Results from multivariate logistic regression analyses showing the association between chronic pain and alcohol behavior

	%	OR ^a	95% CI	n
<i>High alcohol intake^b</i>				
Total	14.2			5159
Chronic pain and using opioids	10.8	0.71	0.39–1.31	119
Chronic pain and not using opioids	13.5	0.91	0.74–1.13	943
No chronic pain	14.4	1		4097
<i>Binge drink at least once a month^c</i>				
Total	48.8			5186
Chronic pain and using opioids	22.3	0.36	0.22–0.57	120
Chronic pain and not using opioids	42.5	0.87	0.74–1.02	953
No chronic pain	50.9	1		4113
<i>Consume alcohol less than once a month</i>				
Total	17.1			5178
Chronic pain and using opioids	33.1	2.41	1.58–3.67	120
Chronic pain and not using opioids	21.9	1.44	1.19–1.73	951
No chronic pain	15.6	1		4107

^a Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.

^b Weekly intake: men, >21 drinks; women, >14 drinks.

^c Five drinks or more on one occasion.

LEGENDA

Quadro 2

Resultados de análises multivariadas de regressão logística que demonstram a associação entre a dor crónica e o comportamento em relação ao álcool

Ingestão elevada de álcool^b

Total

Dor crónica e utilização de opióides

Dor crónica e não utilização de opióides

Sem dor crónica

Episódios de ingestão compulsiva de álcool pelo menos uma vez por mês^c

Total

Dor crónica e utilização de opióides

Dor crónica e não utilização de opióides

Sem dor crónica

Consumo de álcool inferior a uma vez por mês

Total

Dor crónica e utilização de opióides

Dor crónica e não utilização de opióides

Sem dor crónica

^a Ajustado em relação ao sexo, idade e formação escolar e profissional combinada.

^b Ingestão semanal: homens, >21 bebidas; mulheres, >14 bebidas.

^c Cinco bebidas ou mais numa única ocasião

Os doentes tratados com opióides tendem a beber menos álcool que os doentes que não utilizam qualquer opióide. No entanto, uma percentagem significativa de doentes com dor crónica que utilizam opióides ainda comunicam ingestão elevada de álcool (10,8 %) e ingestão compulsiva de álcool pelo menos uma vez por mês (22,3 %), apesar das advertências existentes.

4. *Avaliação benefício-risco*

Tendo considerado na globalidade os dados fornecidos pelo titular da AIM, o CHMP concluiu que

- Uma interacção farmacodinâmica pode ocorrer entre medicamentos opióides e álcool, independentemente da formulação,
- Além disso, o perfil de dissolução do Ethirfin é afectado de forma significativa na presença de álcool, conduzindo a uma libertação rápida descontrolada da maioria da substância activa e, por conseguinte, o medicamento apresenta uma interacção significativa com álcool, com efeitos clínicos potencialmente significativos (p. ex. depressão respiratória e morte),
- Com base na literatura publicada, uma percentagem significativa da população de doentes que utilizam estes medicamentos não se abstém do consumo de álcool, apesar das advertências e contra-indicações existentes e, por conseguinte, as medidas de minimização do risco existentes não abordam adequadamente este problema,
- O Comité considera também que medidas de minimização do risco adicionais não abordariam de forma adequada o problema,
- Por conseguinte, o Comité considerou que os doentes expostos aos medicamentos acima mencionados e ingestão concomitante de álcool apresentam um risco significativamente superior de desenvolver reacções adversas graves, tais como depressão respiratória e morte, tendo concluído que o perfil de benefício-risco do medicamento não é positivo em condições normais de utilização.

Desta forma, o CHMP recomendou a não renovação da autorização de introdução no mercado, de acordo com o n.º 2 do artigo 24.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

Fundamentos para a não renovação da autorização de introdução no mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente ao Ethirfin e nomes associados,
- O Comité teve em conta todos os dados submetidos pelo titular da AIM,
- O Comité notou que uma interacção farmacodinâmica pode ocorrer entre medicamentos opióides e álcool, independentemente da formulação,
- O Comité considerou que o perfil de dissolução do Ethirfin e nomes associados é afectado de forma significativa na presença de álcool, conduzindo a uma libertação rápida descontrolada da maioria da substância activa e, por conseguinte, que o medicamento apresenta uma interacção significativa com álcool, com efeitos clínicos potencialmente significativos (p. ex. depressão respiratória e morte),
- O Comité, com base na literatura publicada, considerou que uma percentagem significativa da população de doentes que utilizam estes medicamentos, apesar das advertências e contra-indicações existentes, não se abstém do consumo de álcool e que, por conseguinte, as medidas de minimização do risco existentes não abordam adequadamente este problema,
- O Comité considera também que medidas de minimização do risco adicionais não abordariam de forma adequada o problema,
- Por conseguinte, o Comité considerou que os doentes expostos aos medicamentos acima mencionados e ingestão concomitante de álcool apresentam um risco significativamente superior de desenvolver reacções adversas graves, tais como depressão respiratória e morte, tendo concluído que o perfil de benefício-risco do medicamento não é positivo em condições normais de utilização.

Assim, o CHMP recomendou a não renovação da autorização de introdução no mercado, de acordo com o n.º 2 do artigo 24.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.