

Anexo II

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

Conclusões científicas

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

O EMLA é um medicamento de combinação fixa composto por uma emulsão de óleo/água e uma mistura eutética de lidocaína e prilocaína em quantidades iguais (por peso) com 2,5% de cada substância ativa incluída. As substâncias ativas são ambos anestésicos locais do tipo amida com longa experiência clínica. O EMLA proporciona anestesia dérmica através da libertação de lidocaína e prilocaína do creme para as camadas epidérmica e dérmica da pele e na proximidade dos recetores dérmicos da dor e terminações nervosas. A lidocaína e a prilocaína estabilizam as membranas neuronais inibindo os fluxos iónicos necessários para a iniciação e condução de impulsos, produzindo assim uma anestesia local.

O EMLA foi inicialmente aprovado na Suécia em 1984 e, atualmente, está aprovado a nível nacional em 22 países do Espaço Económico Europeu (EEE): Alemanha, Áustria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Grécia, Irlanda, Itália, Letónia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa e Suécia e também na Islândia e na Noruega.

Como consequência da implementação do resultado do procedimento pediátrico de partilha do trabalho SE/W/008/pdWS/001 (artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006), foram identificadas diversas divergências entre os Resumos das Características do Medicamento (RCM) deste medicamento, nomeadamente nas secções 4.1 e 4.2, e respetivas secções do Folheto Informativo (FI). Tendo em conta esse facto, a Alemanha (BfArM) notificou o Secretariado do CHMP/EMA de uma consulta oficial nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE como forma de resolver as divergências entre as Informações dos Medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional e, assim, harmonizar as IM divergentes em toda a UE.

O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções do RCM dos medicamentos em que existiam divergências. A harmonização do RCM teve em linha de conta todas as orientações terapêuticas e regulamentares relevantes existentes na UE. A proposta apresentada pelo titular da AIM refletia as mais recentes informações científicas que utilizam como base a Folha de Dados Central (CDS - *Core Dados Sheet*) do titular da AIM, a redação acordada do Perfil de Segurança Central (CSP - *Core Safety profile*) resultante do último procedimento de partilha do trabalho do RPS (IE/H/PSUR/0019/002) e o resultado do procedimento pediátrico de partilha do trabalho (SE/W/008/pdWS/001).

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Anestesia tópica da pele

- *Adultos*

A indicação «*anestesia tópica da pele*» está aprovada em todos os países onde o EMLA possui uma Autorização de Introdução no Mercado. Existem algumas diferenças linguísticas entre os países, tais como «*anestesia local*», «*analgesia tópica*» e «*anestesia tópica*». A maioria dos países incluiu os exemplos «*inserção de agulha, por exemplo, cateteres intravenosos, ou colheita de sangue*» e «*intervenções cirúrgicas superficiais*».

O CHMP considerou a «*anestesia tópica*» a descrição ideal. A eficácia em indicações da pele intacta, tais como «*inserção de agulha*» e «*intervenções cirúrgicas superficiais*», foi demonstrada numa série de estudos clínicos e é considerada aceitável.

- *População pediátrica*

No seguimento do procedimento pediátrico de partilha do trabalho SE/W/008/pdWS/001, o uso do EMLA na «*anestesia tópica da pele*» em doentes pediátricos foi implementado a nível nacional na vasta maioria dos Estados-Membros.

O CHMP constatou que existem diversos dados clínicos que apoiam a inclusão de «*anestesia tópica da pele relacionada com a inserção de agulha, por exemplo, cateteres intravenosos ou colheita de sangue e em intervenções cirúrgicas superficiais*» na população pediátrica. A eficácia e a segurança em indicações da pele intacta, como venopunção e vacinação, foram demonstradas numa série de estudos clínicos com crianças e foram consideradas aceitáveis.

Na maioria dos países, estão aprovadas as seguintes faixas etárias: recém-nascidos do 0-2 meses, lactentes de 3-11 meses e crianças de 1-11 anos. No caso dos adolescentes ≥ 12 anos, nenhuma redação fora previamente implementada nos RCM, à exceção de dois países. O CHMP concordou que o uso em adolescentes é especificamente apoiado por estudos clínicos que fornecem evidência da semelhança da espessura do estrato córneo (a barreira limitadora da taxa de absorção percutânea) em adultos e adolescentes.

A redação final acordada para a indicação «*anestesia tópica da pele*» foi:

«*Anestesia tópica da pele relacionada com*
- *inserção de agulha, por exemplo, cateteres intravenosos ou colheita de sangue*
- *intervenções cirúrgicas superficiais*
em adultos e na população pediátrica.»

Anestesia tópica da mucosa genital

Existem algumas diferenças linguísticas nos textos nacionais, mas o CHMP considerou a «*anestesia tópica da mucosa genital*» a descrição ideal.

O CHMP considerou que a eficácia nas indicações da mucosa genital, como a aplicação antes de intervenções cirúrgicas superficiais ou anestesia por infiltração quando utilizado em adultos, foi demonstrada numa série de estudos clínicos.

O uso especificado na mucosa genital em adolescentes está incluído no RCM de dois países. Existe uma necessidade clínica para o uso do EMLA como anestésico tópico da mucosa genital nesta população.

O CHMP concordou em harmonizar a indicação da mucosa genital para incluir o uso em adolescentes. O Comité constatou igualmente que os dados relativos à eficácia em adultos nesta indicação podem ser extrapolados para os adolescentes. Além disso, não foram identificadas preocupações de segurança na população com idade inferior a 12 anos a utilizar o EMLA na mucosa genital, desde que a dosagem adequada fosse aplicada. A redação final acordada foi a seguinte:

«*Anestesia tópica da mucosa genital, por exemplo, antes de intervenções cirúrgicas superficiais ou anestesia por infiltração em adultos e adolescentes ≥ 12 anos.*»

Anestesia tópica de úlceras de perna

A eficácia do EMLA no desbridamento mecânico (cortante) de úlceras de perna foi demonstrada numa série de estudos clínicos. Consequentemente, o CHMP aprovou a proposta do titular da AIM para esta indicação com o aditamento da população relacionada (ou seja, apenas adultos). Deste modo, a redação acordada foi «*anestesia tópica de úlceras de perna para facilitar a limpeza/desbridamento mecânico apenas em adultos.*»

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Adultos e adolescentes

A informação harmonizada relativa à posologia e ao tempo de aplicação foi apresentada pelo titular da AIM por cada indicação (ou seja, pele, mucosa genital, úlceras de perna) e por cada intervenção relacionada, na forma de um quadro.

Pele

- *Pequenas intervenções, por exemplo, inserção de agulha e tratamento cirúrgico de lesões localizadas*

Existiam algumas divergências na redação empregue em alguns países (por exemplo, ferimentos ou lesões e intervenções cirúrgicas superficiais, anomalias menores), mas o CHMP concordou com a redação acima, na medida em que era consistente com a redação aprovada na maioria dos países. A dosagem e o tempo de aplicação acordados foram «2 g (aprox. de um tubo de 5 g) ou aprox. 1,5 g/10 cm² durante 1 a 5 horas». Esta dosagem estava previamente aprovada e apoiada pelo programa do estudo clínico. A justificação clínica para a dosagem em adolescentes relativa à semelhança da espessura do estrato córneo (a barreira limitadora da taxa de absorção percutânea) em adultos e adolescentes foi considerada aceitável pelo CHMP.

- *Intervenções dermatológicas em pele recentemente rapada de grandes áreas do corpo, por exemplo, depilação a laser (autoaplicação pelo doente)*

A redação proposta para o uso em pele recentemente rapada em grandes áreas do corpo, bem como a dosagem proposta, estavam previamente aprovadas e estão em consonância com o CSP acordado em 2012. A redação foi melhorada por motivos de clareza, para incluir «autoaplicação pelo doente».

- *Intervenções dermatológicas em áreas maiores num ambiente hospitalar, por exemplo, colheita parcial de pele para enxertos*

A proposta do titular da AIM foi apoiada pelo CHMP, na medida em que era consistente com a redação na maioria dos países. A dosagem «Aprox. 1,5-2 g/10 cm² durante 2 a 5 horas» estava previamente aprovada e está em consonância com o CSP acordado em 2012. Não foi especificada qualquer dose máxima ou área máxima a ser tratada no texto harmonizado proposto. O CHMP constatou não ser possível determinar, com base nos dados disponíveis, a área máxima a ser tratada, mas concordou em introduzir brevemente as informações disponíveis na secção 5.2, na medida em que podem ser úteis para o prescritor.

- *Pele dos órgãos genitais masculinos e femininos - antes da injeção de anestésicos locais*

A proposta do titular da AIM foi apoiada pelo CHMP, na medida em que era consistente com a redação na maioria dos países. A dosagem estava previamente aprovada e está em consonância com o CSP acordado em 2012. O CHMP concordou com os 15 minutos de tempo de aplicação nos órgãos genitais masculinos, considerando que a pele fina dos órgãos genitais masculinos permite uma absorção mais rápida do que outro tipo de pele. No caso da pele genital feminina, foi adicionada uma nota de rodapé indicando que o EMLA isoladamente aplicado durante 60 ou 90 minutos não proporciona anestesia suficiente para cauterização térmica ou diatermia de verrugas genitais.

Mucosa genital

A redação harmonizada proposta pelo titular da AIM para ambas as intervenções, ou seja, «tratamento cirúrgico de lesões localizadas, por exemplo, remoção de verrugas genitais (condiloma acuminado) e antes da injeção de anestésicos locais» e «antes de curetagem cervical», foi considerada aceitável pelo CHMP, na medida em que era consistente com a redação na maioria dos

países. Além disso, a eficácia em indicações da mucosa genital, como aplicação antes de intervenções cirúrgicas superficiais ou anestesia por infiltração, foi demonstrada numa série de estudos clínicos. A dosagem e o tempo de aplicação propostos para cada uma das intervenções supraíndicadas foram também aprovados e estavam em consonância com a redação aprovada na maior parte dos países.

Úlceras de perna

- Limpeza/desbridamento mecânico

A redação «*limpeza/desbridamento mecânico*» está consistente com a redação aprovada na maioria dos países. A dose e o tempo de aplicação propostos estavam previamente aprovados e bem estabelecidos.

População pediátrica

No caso da posologia e do tempo de aplicação nos doentes pediátricos, as informações foram apresentadas pelo titular da AIM por faixa etária e por intervenção relacionada na forma de um quadro.

A posologia utilizada para pequenas intervenções, como inserção de agulhas e tratamento cirúrgico de lesões localizadas na população pediátrica, fora previamente harmonizada na maior parte dos países. Contudo, existiam algumas divergências nos RCM nacionais relativamente à faixa etária mais jovem, bem como à presença de um intervalo de dose mínimo recomendado.

Em geral, a posologia pediátrica proposta foi considerada aceitável pelo CHMP, à exceção da frequência da dosagem na população com idades compreendidas entre os 0-3 meses. O CHMP considera que esta faixa etária só deve receber uma dose uma vez a cada 24 horas e, em resultado disto, o CHMP considerou que a restrição neste ponto deve ser inserido nesta secção do RCM. Considerou-se igualmente necessária uma restrição semelhante (com advertências) para crianças com idade igual ou superior a 3 meses. Consequentemente, a redação final acordada foi a seguinte: «*Em recém-nascidos de termo e lactentes com idade inferior a 3 meses, só deve ser aplicada uma única dose num período de 24 horas. Nas crianças com idade igual ou superior a 3 meses, pode administrar-se um máximo de 2 doses, separadas por 12 horas, no mínimo, num período de 24 horas; ver secções 4.4 e 4.8.*»

O CHMP considerou igualmente que, tal como as recomendações sobre a dose que são fornecidas para adultos e adolescentes relativamente ao uso na pele genital, devem ser incluídas nesta secção as informações relativas à não recomendação do EMLA na pele genital das crianças. A redação acordada foi a seguinte: «*A segurança e a eficácia do uso do EMLA na pele genital e mucosa genital não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 12 anos. Os dados pediátricos disponíveis não demonstram eficácia adequada para circuncisão.*»

Por último, as faixas etárias foram alteradas em consonância com a norma orientadora sobre investigação clínica de medicamentos na população pediátrica - CPMP/ICH/2711/99 e também para refletirem o grau de maturidade da NADH reductase em doentes pediátricos.

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Secção 4.3 – Contraindicações

A contraíndicação proposta pelo titular da AIM e aprovada pelo CHMP foi «*Hipersensibilidade à lidocaína e/ou prilocaína ou anestésicos locais do tipo amida ou a qualquer dos excipientes*

indicados na secção 6.1.». Esta redação estava em consonância com a redação do mais recente CSP resultante do procedimento de partilha do trabalho.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

O titular da AIM fez uma proposta em consonância com a redação do mais recente CSP resultante do procedimento de partilha do trabalho. Além disso, foram acordadas informações sobre a oximetria de pulso e os antídotos na deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase.

A redação proposta para outras advertências e precauções (por exemplo, aplicação em feridas abertas, dermatite atópica, aplicação na proximidade dos olhos ou de uma membrana timpânica deficiente) foi considerada aceitável pelo CHMP.

O CHMP solicitou a inclusão de uma advertência no caso da população pediátrica relativamente ao máximo número de doses em 24 horas. Acordou-se a seguinte redação: *«Em recém-nascidos/lactentes com idade inferior a 3 meses, é frequente observar-se um aumento clinicamente insignificante dos níveis de meta-hemoglobina até 12 horas após uma aplicação do EMLA dentro da dosagem recomendada. Se a dose recomendada for excedida, o doente deve ser monitorizado para deteção de reações adversas sistémicas devido a meta-hemoglobinemia (ver secções 4.2, 4.8 e 4.9).»*

De acordo com o CSP acordado de 24 de setembro de 2012, o CHMP concordou em apresentar a nota relativa ao «teste do pezinho» na secção 4.4. A redação final é *«Não ficou demonstrada, em estudos clínicos, eficácia do EMLA no teste do pezinho em recém-nascidos».*

Por último, o CHMP considerou que a não recomendação do uso do EMLA na pele genital das crianças deve também ser incluída na secção 4.4, de acordo com a redação da secção 4.2.

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O titular da AIM fez uma proposta em consonância com a redação acordada do CSP (IE/H/PSUR/0019/002) que, em geral, foi considerada aceitável pelo CHMP. Contudo, o Comité salientou que, de acordo com a norma orientadora relativa ao RCM, esta secção deve ser apresentada da forma mais simples possível para destacar as interações, resultando numa recomendação prática relativamente ao uso do medicamento.

A proposta do titular da AIM incluía resultados de um único estudo no caso da população pediátrica, mas o CHMP afirmou que as informações relativas à população pediátrica não devem consistir em dados provenientes de um único estudo. É preferível uma afirmação do tipo *«Não foram realizados estudos específicos de interação em crianças. É provável que as interações sejam semelhantes às observadas na população de adultos».*

Além disso, recomendou-se que esta secção incluísse uma lista dos medicamentos mais utilizados concomitantemente e relevantes para a população para a qual são prescritos, o que também torna claro que esta lista não é exaustiva. O titular da AIM propôs incluir os medicamentos mais utilizados na prática pediátrica (por exemplo, sulfonamidas, nitrofuradantina, fenitoína, fenobarbital), o que foi aprovado pelo CHMP.

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

A redação proposta pelo titular da AIM foi a redação acordada do CSP resultante do último procedimento de partilha do trabalho do RPS (IE/H/PSUR/0019/002), com aditamentos a serem feitas de acordo com o mais recente modelo QRD e para indicar uma recomendação para mulheres grávidas e a amamentarem.

O CHMP aprovou o texto proposto para fertilidade e aleitamento.

O CHMP não apoiou na íntegra a proposta para o parágrafo sobre a gravidez, na medida em que não estava em consonância com a redação fornecida na norma orientadora relativa ao RCM. Além disso, dado que não existem disponíveis dados adequados sobre o uso do EMLA em mulheres grávidas, sugere-se uma redação mais cuidadosa e os dados do uso em animais (ainda que não relacionados com a aplicação dermatológica) devem, não obstante, ser citados.

O titular da AIM forneceu um texto atualizado relativo à gravidez tendo em consideração os comentários do CHMP e o Comité aprovou a nova redação.

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O titular da AIM propôs o seguinte texto harmonizado do RCM em consonância com o CSP acordado. O CHMP concordou com a seguinte redação proposta pelo titular da AIM:

«Os efeitos do EMLA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis quando utilizado nas doses recomendadas».

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

A redação do CSP resultante do último procedimento de partilha do trabalho, bem como os recentes RPS, estiveram na base do texto harmonizado proposto pelo titular da AIM. A redação pediátrica harmonizada foi extraída do RCM do Reino Unido.

De um modo geral, o CHMP estava de acordo com o texto proposto pelo titular da AIM. Contudo, existia uma discrepância na quadro das reações adversas, na secção «doenças do sistema imunitário». O titular da AIM listou como efeito indesejável raro a «reação anafilática (nos casos mais graves, choque anafilático)». O CHMP comentou que, no CSP e no RCM da Alemanha, em vez disso, está listado o efeito «reações alérgicas (nos casos mais graves, choque anafilático)». O titular da AIM concordou que «reação anafilática» não deve ser utilizada para reações alérgicas; contudo, como não existe um Termo Preferencial (TP) para «reações alérgicas» na codificação MedDRA atual (versão 17), deve utilizar-se o termo TP «hipersensibilidade». O CHMP aprovou este último.

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Secção 4.9 – Sobredosagem

A redação proposta pelo titular da AIM foi a redação acordada do CSP resultante do último procedimento de partilha do trabalho do RPS. Este texto foi aprovado pelo CHMP com o adiamento do parágrafo seguinte.

«Deve ter-se em consideração o facto de que os valores da oximetria de pulso podem sobrestimar a saturação de oxigénio efetiva no caso de aumento da fração de meta-hemoglobina; por

consequente, em casos de suspeita de meta-hemoglobinemia, pode ser útil monitorizar a saturação de oxigénio através de co-oximetria».

A seguinte referência à secção 4.4 foi também aditada à secção 4.9: *«A meta-hemoglobinemia clinicamente significativa deve ser tratada com azul de metileno injetado lentamente por via intravenosa (ver também secção 4.4)».*

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

A redação da secção 5.1 baseia-se na Folha de Dados Central (CDS - *Core Dados Sheet*) do titular da AIM, com algumas alterações de ordem menores de modo a apresentar o texto pela respetiva indicação (ou seja, pele, mucosa genital, úlceras de perna).

Os dados sobre a resposta vascular e a facilidade de venopunção, incluindo a espessura da pele, foram incluídos nesta secção essencialmente para abordar perguntas frequentes sobre o efeito do EMLA no desempenho técnico das punções vasculares. Esta informação explica a evolução temporal dos efeitos dinâmicos e o modo como os profissionais de saúde se adaptam para facilitar as intervenções.

No caso da população pediátrica, o CHMP aceitou incluir um parágrafo que descreve a interação do EMLA com vacinas. O CHMP recomendou ainda encurtar as descrições detalhadas do estudo no caso da população pediátrica, de modo a apresentar uma descrição geral mais abrangente do programa do estudo pediátrico relevante e das características pediátricas relevantes. Além disso, devido ao uso não conforme do EMLA em intervenções de circuncisão pediátrica, concordou-se em introduzir a frase do procedimento SE/W/008/pdWS/001, segundo a qual os dados pediátricos disponíveis não demonstram eficácia adequada durante as intervenções de circuncisão.

Globalmente, o titular da AIM propôs uma nova descrição geral abrangente que incluísse a frase relativa a intervenções de circuncisão e que foi aprovada pelo CHMP com algumas alterações menores.

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

A redação da secção 5.2 baseia-se na CDS do titular da AIM com algumas alterações. Em comparação com a CDS, foi proposta uma subsecção adicional relativa à aplicação repetida em úlceras de perna. Esta questão foi debatida durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS, tendo sido acordada a sua inclusão nesta secção. Procedeu-se também ao aditamento de um parágrafo introdutório que descreve as diferenças ao nível da distribuição e subsequentes concentrações plasmáticas entre a lidocaína e a prilocaína, bem como de uma descrição do efeito da velocidade do metabolismo e eliminação dependente da absorção. Uma frase adicional a descrever a máxima concentração plasmática para os sintomas de toxicidade anestésica local estava presente em diversos RCM nacionais, pelo que também foi proposta a sua inclusão de modo a contextualizar os intervalos de concentração comunicados. Todas estas alterações foram consideradas relevantes pelo CHMP e foram aprovadas.

O CHMP concordou com a não inclusão da dose máxima ou área máxima a ser tratada na secção 4.2, mas propôs apresentar brevemente as informações disponíveis na secção 5.2, na medida em que podem ser úteis para o prescritor. Foi acordado o seguinte texto: *«Em estudos de colheita parcial de pele para enxertos em adultos, a aplicação até um máximo de 7 horas e 40 minutos na coxa ou braço numa área até 1500 cm² resultou em concentrações plasmáticas máximas até 1,1 µg/ml de lidocaína e 0,2 µg/ml de prilocaína.»*

No caso da população pediátrica, o titular da AIM propôs um texto que indica as concentrações plasmáticas da lidocaína e prilocaína por faixa etária, incluindo a quantidade aplicada de creme e o tempo de aplicação do creme na pele. O CHMP concordou em apresentar estas informações na forma de um quadro, na medida em que serão representadas com maior clareza e legibilidade.

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

A redação da secção 5.3 baseia-se na expectativa, presente na CDS do titular da AIM, de uma alteração de «mutagénico» para «genotóxico» e da adição de dados relativos à fertilidade. Em geral, o CHMP demonstrou estar de acordo com a redação proposta com algumas alterações menores.

A redação final acordada para esta secção do RCM pode ser consultada no Anexo III.

Rotulagem e Folheto Informativo

A rotulagem e o folheto informativo foram revistos e alinhados com o RCM harmonizado adotado, conforme discutido acima e refletido no Anexo III.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização (Autorizações) de Introdução no Mercado

Considerando que:

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité teve em conta as divergências identificadas para o EMLA e nomes associados relativamente às indicações terapêuticas, posologia e modo de administração, bem como às restantes secções do RCM,
- o Comité reviu os dados apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos, da pós-introdução no mercado e da literatura publicada que justifica a harmonização proposta da Informação do Medicamento,
- o Comité concordou com a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo proposta pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o EMLA e nomes associados (ver Anexo I).