

ANEXO II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão/alteração dos resumos das características do medicamento, dos folhetos informativos e da rotulagem apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos opióides orais de libertação modificada de nível III da escada analgésica da OMS para a gestão da dor (dor intensa e persistente resistente a medicamentos anteriores) (ver Anexo I)

1. Introdução

Em 18 de Setembro de 2009, a Comissão Europeia desencadeou um procedimento previsto no artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

No contexto dos procedimentos de autorização de introdução no mercado para medicamentos contendo oxycodona, foi identificada a possível existência de diferenças a nível do perfil de segurança do medicamento originador e medicamentos genéricos no que respeita à sua interacção com álcool. A Comissão Europeia solicitou ao CHMP que determinasse se existe a necessidade de tomar medidas específicas para lidar com as consequências da interacção entre medicamentos opióides fortes orais de libertação modificada e o álcool.

Por conseguinte, a Comissão Europeia solicitou ao CHMP que emitisse o seu parecer sobre se as autorizações de introdução no mercado para medicamentos orais de libertação modificada do nível III da escada da OMS para a gestão da dor (dor intensa e persistente resistente a medicamentos anteriores) (contendo morfina, oxycodona, fentanilo e hidromorfona) devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

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 pareça a uma forma de dosagem de libertação imediata. Este efeito é conhecido como “*dumping* de dose”.

Para avaliar o potencial de *dumping* de dose de cada um dos medicamentos, foi solicitado aos titulares das AIM de medicamentos de nível III da escada da OMS para a gestão da dor que submetessem dados relativos aos seus produtos. O nível III da escada da OMS inclui o fentanilo, a hidromorfona, a morfina e a oxycodona. No entanto, não existem medicamentos orais de libertação modificada contendo fentanilo actualmente autorizados na UE, dado que, devido a um efeito de primeira passagem pronunciado, a administração oral de fentanilo não é viável.

2. Questões de qualidade

Foram submetidos dados de dissolução relativos a dois sistemas diferentes de libertação controlada de hidromorfona, quatro sistemas diferentes de libertação controlada de oxycodona e sete sistemas diferentes de libertação controlada contendo morfina.

Dos medicamentos testados, verificou-se que cinquenta por cento das formulações eram afectadas por soluções alcoólicas *in vitro*. O efeito do álcool sobre a taxa de dissolução era ligeiro, na maioria dos casos, excepto em relação a uma formulação de morfina (cápsulas de morfina a administrar uma vez por dia). Esta formulação de morfina com revestimento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de libertação modificada foi identificada como um medicamento em que pode ocorrer *dumping* de dose quando tomado em conjunto com álcool. Os dados *in vitro* demonstraram a libertação de 80 % do medicamento em 15 minutos, numa solução alcoólica a 20 %. A formulação com base em polimetacrilato-trietilcitrato é extremamente sensível ao álcool, sendo as suas propriedades de libertação modificada rapidamente destruídas após a exposição, fazendo com que se passe a parecer com uma formulação de libertação imediata.

Um medicamento contendo hidromorfona e um sistema de libertação prolongada composto por co-polímero de metacrilato de amónio tipo B (Eudragit RS) sofreram também um efeito significativo com concentrações elevadas de álcool na dissolução *in vitro*. Este medicamento nunca foi introduzido no mercado.

Os restantes sistemas não foram afectados significativamente pelo álcool.

3. Questões clínicas

Em relação à maioria dos medicamentos avaliados, apenas foram submetidos dados in vitro. Num número limitado de casos, o titular da AIM apresentou ainda os resultados de estudos in vivo e/ou uma revisão das notificações de eventos adversos que pudessem estar relacionados com a utilização concomitante de álcool.

Estudos in vivo conduzidos com uma formulação de hidromorfona com base em co-polímero de metacrilato de amónio tipo B (Eudragit RS) confirmaram os dados in vitro existentes que sugerem que o álcool afecta esta formulação.

Um outro estudo conduzido com uma formulação de hidromorfona com base em acetato de celulose 398-10 e Macrogol 3350 confirmou as conclusões dos estudos in vitro de que o efeito da co-administração de álcool sobre os parâmetros farmacocinéticos é bastante limitado.

Os resultados do único estudo com um medicamento de morfina (formulação de etilcelulose N-50, co-polímero do ácido metacrílico tipo C, polietilenoglicol 6000 e dietilftalato) indicam que uma quantidade relativamente elevada de álcool quase não tem efeito in vivo.

Existiram notificações de um número reduzido de casos de interações entre o álcool e medicamentos opióides; a maioria das notificações envolveu sobredosagens intencionais ou abuso em associação com outros medicamentos, sendo que alguns casos foram fatais. Dado o tipo de medicamento e a população de doentes envolvidos, reconhece-se que a subnotificação é considerável.

A utilização 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 têm 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.

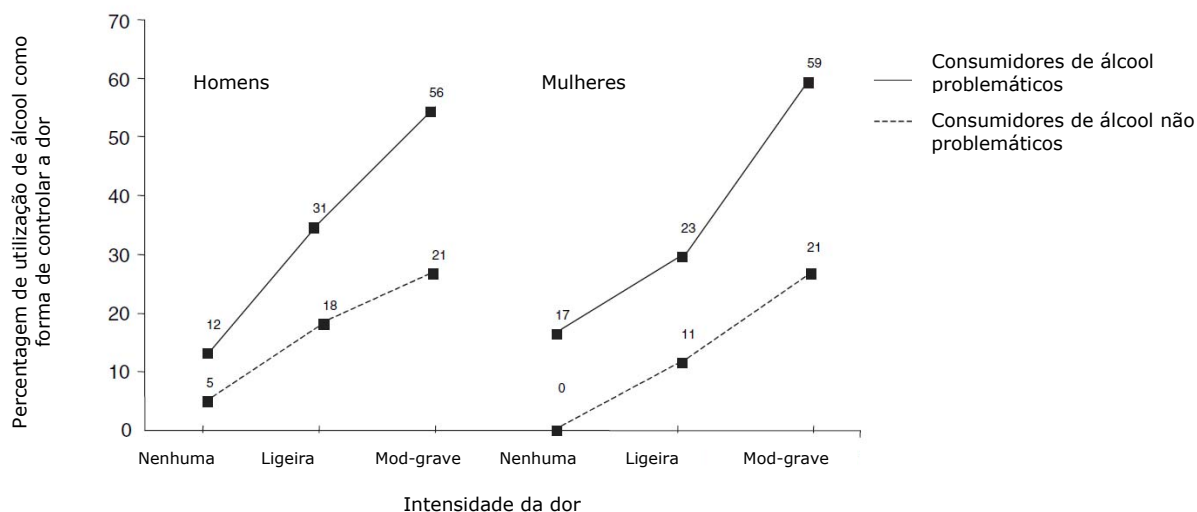


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

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

LEGENDA

Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Figura 1 Utilização do álcool como forma de controlo da dor entre consumidores de álcool problemáticos e não problemáticos

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.

Quadro 2

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

	%	Or ^a	IC 95 %	η
<i>Ingestão elevada de álcool^b</i>				
Total	14,2			5159
Dor crónica e utilização de opióides	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Dor crónica e não utilização de opióides	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Sem dor crónica	14,4	1		4097
<i>Episódios de ingestão compulsiva de álcool pelo menos uma vez por mês^c</i>				
Total	48,8			5186
Dor crónica e utilização de opióides	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Dor crónica e não utilização de opióides	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Sem dor crónica	50,9	1		4113
<i>Consumo de álcool inferior a uma vez por mês</i>				

Total	17,1			5178
Dor crónica e utilização de opióides	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Dor crónica e não utilização de opióides	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Sem dor crónica	15,6	1		4107

^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. Perfil de benefício-risco

Tendo em consideração todos os dados submetidos, pode concluir-se que a grande maioria dos medicamentos opióides orais de libertação modificada na União Europeia não exibem uma interacção clinicamente significativa com o álcool.

Apesar de poder ocorrer uma interacção farmacodinâmica com o álcool independentemente da formulação, na maioria dos casos uma interacção farmacocinética não é clinicamente significativa ao ponto de exigir medidas além da redacção proposta da informação sobre o medicamento. Cinquenta por cento das formulações avaliadas são afectadas por soluções alcoólicas *in vitro*, mas na maioria dos casos o efeito do álcool sobre a taxa de dissolução é ligeiro.

A excepção é uma formulação de morfina que utiliza um revestimento com **polimetacrilato-trietilcitrato** como mecanismo de libertação modificada, em relação à qual poderá ocorrer *dumping* de dose quando tomada em associação com álcool. O perfil de dissolução deste medicamento (80 % de substância dissolvida em 15 min em álcool a 20 %) encontra-se além do limite estabelecido na Farmacopeia Europeia para os medicamentos de libertação convencional (No mínimo 75 % de substância activa dissolvida em 45 minutos). Além disso, dado que o medicamento baseado neste mecanismo de libertação se destina a uma dosagem de uma vez por dia, o conteúdo de morfina é elevado sendo também, por conseguinte, mais elevado o risco de eventos adversos na sequência de *dumping* de dose.

Foi também observado um efeito significativo numa formulação de hidromorfona para administração uma vez por dia que não se encontra comercializada na UE.

À luz dos dados existentes, incluindo dados publicados sobre o consumo de álcool por doentes tratados com opióides, o Comité considera que as advertências e contra-indicações actuais não são suficientes para proteger os doentes contra a interacção significativa com álcool observada com a formulação de polimetacrilato-trietilcitrato. O Comité considera também que medidas de minimização do risco adicionais não abordariam de forma adequada o problema.

Por conseguinte, os doentes que tomam esta formulação em particular encontram-se expostos a um risco significativamente superior de desenvolver reacções adversas graves, tais como depressão respiratória e morte.

Relativamente a todos os outros medicamentos opióides fortes orais de libertação modificada no mercado europeu (formulações que não contêm polimetacrilato-trietilcitrato), não foi identificado um risco significativo de *dumping* da dose relacionado com o consumo de álcool. No entanto, em relação a todos estes medicamentos, poderá ocorrer uma interacção farmacodinâmica, a qual deve ser referida na Informação sobre o Medicamento de todos os medicamentos, de forma consistente. Apesar de a maioria dos medicamentos apresentar já advertências e referências a esta interacção no RCM, a redacção deve ser harmonizada para assegurar o mesmo nível de sensibilização.

A avaliação no âmbito do presente procedimento proporcionou um resumo dos sistemas de libertação modificada utilizados na União Europeia nos medicamentos opióides orais. Nem todos os titulares de

AIM de medicamentos opióides orais de libertação modificada do nível III da escada da OMS para a gestão da dor do mercado europeu submeteram dados, pelo que não é possível garantir que todos os medicamentos aprovados ao nível da UE foram avaliados. Por conseguinte, as Autoridades Nacionais Competentes deverão determinar as acções apropriadas a tomar para cada medicamento individual, com base nos mecanismos de libertação modificada dos medicamentos aprovados nos seus Estados-Membros.

5. Procedimento de reexame

Na sequência do Parecer do CHMP de 22 de Julho de 2010, um titular da AIM submeteu fundamentos detalhados para o reexame do parecer.

O titular da AIM expressou a opinião de que:

1. O CHMP não tinha abordado a questão do risco adicional para os doentes associado às formulações de libertação modificada de opióides que apresentam uma maior vulnerabilidade ao álcool em comparação com o medicamento de referência e não proporcionam um benefício adicional ao doente.
2. O Parecer não teve em conta o aconselhamento anterior dado pelos seus próprios grupos de trabalho, nomeadamente o EWP e o QWP, solicitado pelo CMD(h), nem apresentava quaisquer razões apropriadas para não ter esse aconselhamento em conta.
3. As conclusões do CHMP eram arbitrárias. Em primeiro lugar, o Parecer não inclui qualquer informação relativa aos critérios de aceitação a aplicar em relação à significância clínica das interacções farmacocinéticas com o álcool. Em segundo lugar, a abordagem do CHMP relativamente à interacção com o álcool não é consistente com a sua abordagem em relação às interacções com alimentos.
4. O Parecer não estava adequadamente fundamentado. Em particular, partia-se de pressupostos sobre o comportamento de algumas formulações com base apenas nos seus excipientes; a este respeito, o CHMP não teve em consideração as evidências fornecidas na audiência de 23 de Junho de 2010 de que esses pressupostos apresentavam insuficiências.

Na sequência do pedido do titular da AIM, o CHMP convocou uma reunião *ad hoc* de peritos, incluindo peritos em tecnologia/formulação, farmacocinética e em prática clínica para apresentarem respostas, numa base de consultoria, a questões específicas relacionadas com os fundamentos do reexame.

Tendo avaliado os fundamentos detalhados para o reexame fornecidos pelo titular da AIM, os relatórios da avaliação dos relatores, as conclusões da reunião do grupo de peritos *ad hoc*, em conjunto com as preocupações expressas pelo titular da AIM relativamente a essas conclusões, bem como todas as informações submetidas durante o procedimento de consulta, o CHMP discutiu cada um dos fundamentos apresentados:

- 1. O CHMP não tinha abordado a questão do risco adicional para os doentes associado às formulações de libertação modificada de opióides que apresentam uma maior vulnerabilidade ao álcool em comparação com o medicamento de referência e não proporcionam um benefício adicional ao doente.**

A questão do risco adicional para os doentes foi abordada pelo CHMP no seu parecer inicial e, por conseguinte, foi adoptada uma recomendação de suspender e reformular as formulações em que o nível de interacção era tão elevado que levava a que os medicamentos se assemelhassem, essencialmente, a uma formulação de libertação imediata (ao mesmo tempo que continham uma dose de opióide apropriada para uma formulação de libertação modificada). Neste contexto, o facto de o medicamento se destinar a utilização uma ou duas vezes por dia poderá ter importância, dada a dose mais elevada habitualmente contida nas formulações para utilização uma vez por dia.

Além disso, o CHMP concordou com a inclusão de uma advertência farmacodinâmica para todos os outros medicamentos comercializados na Europa. Esta justifica-se com base no facto de poder ocorrer uma interacção farmacodinâmica entre medicamentos opióides e álcool, independentemente da formulação. O Comité discutiu também a possibilidade da introdução de uma advertência farmacocinética nos casos em que se possa suspeitar de algum grau de interacção adicional da

formulação. A este respeito, constatou-se que a correlação *in vitro* - *in vivo* não é clara na maioria dos casos e que, por conseguinte, não seria apropriado presumir uma interacção farmacocinética. Este facto é claramente demonstrado pelos dados existentes relativos a um medicamento específico, em relação ao qual a interacção *in vitro* é significativa, mas os parâmetros farmacocinéticos não diferem significativamente entre os indivíduos que tomaram o medicamento com água ou com álcool (formulação de etilcelulose N-50, co-polímero do ácido metacrílico tipo C, polietilenoglicol 6000 e dietilftalato).

O Comité reflectiu ainda sobre a utilidade de uma advertência farmacocinética na Informação sobre o Medicamento, com referência aos dados *in vitro*, para os prescritores e doentes. Tendo em consideração que a advertência farmacodinâmica proposta já alerta contra a utilização concomitante com álcool, e tendo também em conta as limitações dos dados *in vitro* e as dificuldades na sua interpretação pelos prescritores, a maioria dos membros do Comité considerou que a adição de uma advertência sobre uma interacção farmacocinética com base numa descrição dos dados *in vitro* não promoveria a clareza da mensagem para os doentes e prescritores, no sentido de destacar a necessidade de evitar a utilização concomitante com álcool.

2. O Parecer não teve em conta o aconselhamento anterior dado pelos seus próprios grupos de trabalho, nomeadamente o EWP e o QWP, solicitado pelo CMD(h), nem apresentava quaisquer razões apropriadas para não ter esse aconselhamento em conta .

Em 22 de Julho de 2010, o CHMP, ao adoptar o seu parecer sobre este procedimento, tinha plena consciência das posições dos vários grupos de trabalho. O aconselhamento do QWP foi de que as formulações deviam, se possível, ser desenvolvidas de forma a evitar uma incompatibilidade físico-química com o álcool. Não sendo tal possível, o QWP recomendou a inclusão de uma redacção diferenciada na Informação sobre o Medicamento. A questão do que poderia ser considerado como uma interacção clinicamente significativa com o álcool foi abordada pelo EWP. O aconselhamento do EWP foi que se considerasse o pior cenário possível, incluindo tempos de resistência gástrica de 1-2 horas, e a exposição potencial a concentrações elevadas de álcool. Por conseguinte, quando se verifica uma libertação acelerada do fármaco, a recomendação do EWP foi que fossem contempladas a inclusão de advertências na rotulagem e a adopção de estratégias de gestão de riscos.

Nos fundamentos detalhados para o reexame, o titular da AIM referiu-se a análises estatísticas que confirmam que um medicamento genérico e o seu originador apresentam comportamentos diferentes na presença de álcool. Este aspecto está fora do âmbito do presente procedimento e não proporciona informação relevante quanto à questão sob análise. Mais do que confirmar que um genérico e o seu originador são bioequivalentes, nesta revisão é importante avaliar se o efeito observado *in vitro* constitui um risco inaceitável para os doentes.

Na sua avaliação, o Comité teve em consideração os dados submetidos relativamente aos diferentes pontos temporais. Uma interacção importante na sequência do consumo de álcool torna-se progressivamente menos provável, com o tempo, devido ao efeito de diluição pelas secreções gástricas e a saliva e ao esvaziamento gástrico. Esse facto é demonstrado por medições dos níveis gastroduodenais de etanol após o consumo de álcool em voluntários saudáveis. As concentrações gástricas de álcool diminuem rapidamente depois do consumo de álcool, 70 % em 10 minutos (Levitt *et al.*, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). Em associação com alimentos, o esvaziamento gástrico de álcool é atrasado, mas ainda significativo (50-60 % em 1 hora, Levitt, 1997, e Cortot *et al*, *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

3. As conclusões do CHMP eram arbitrárias. Em primeiro lugar, o Parecer não inclui qualquer informação relativa aos critérios de aceitação a aplicar em relação à significância clínica das interacções farmacocinéticas com o álcool. Em segundo lugar, a abordagem do CHMP relativamente à interacção com o álcool não é consistente com a sua abordagem em relação às interacções com alimentos.

O Parecer não inclui informações sobre os critérios de aceitação a aplicar em relação à significância clínica das interacções farmacocinéticas, dado que não existem actualmente critérios de aceitação padrão a aplicar neste contexto.

Além disso, a correlação IVIV é, de momento, incerta relativamente à maioria dos medicamentos. Por esse motivo, os dados apresentados sobre os efeitos *in vitro* do álcool a nível do perfil de dissolução destes medicamentos não são necessariamente um factor de previsão fiável sobre o comportamento *in*

vivo e, por conseguinte, as recomendações como a suspensão e a reformulação de medicamentos apenas deverão ser adoptadas relativamente aos medicamentos nos quais a interacção *in vitro* é tão elevada que estes são considerados um grave risco para os doentes.

Nos seus fundamentos detalhados para o reexame, o titular da AIM referiu-se a um medicamento concorrente no qual a libertação de oxicodona é acelerada na presença de álcool como sendo um exemplo de uma interacção potencialmente significativa do ponto de vista clínico. De acordo com os dados sobre um medicamento concorrente apresentados pelo titular da AIM que solicitou o reexame, este medicamento começa a apresentar uma libertação acelerada da substância activa após aproximadamente 30 minutos de exposição ao álcool, sendo reivindicado que liberta 76,5 % da dose de oxicodona na hora seguinte à exposição a concentrações de álcool de cerca de 24 %. Um medicamento com este perfil de dissolução não pode ser considerado como tendo um comportamento de uma formulação de libertação imediata.

No entanto, um estudo de dissolução semelhante de 2007 demonstrou que, aos 60 minutos, a taxa de dissolução do medicamento de referência (considerado um medicamento seguro pelo titular da AIM) na ausência de álcool era, na verdade, mais elevada que a taxa de dissolução do medicamento concorrente apresentado, quando exposto a álcool a 20 %.

Deve notar-se que, nos dados apresentados pelo titular da AIM relativos a este medicamento concorrente, o efeito mais pronunciado do álcool não ocorre às concentrações mais elevadas de álcool testadas (40 %), mas entre 28 %-32 %. Este facto ilustra mais uma vez as limitações dos dados apresentados.

Com base em tudo o que se referiu em cima, incluindo as limitações dos dados existentes e o estado actual dos conhecimentos científicos, conclui-se que as recomendações gerais relativas aos critérios de aceitação a aplicar em relação à significância clínica das interacções farmacocinéticas com álcool não podem ser determinadas pelo Comité no momento presente.

O titular da AIM considerou ainda, nos seus fundamentos para o reexame, que o parecer do CHMP era inconsistente na sua abordagem em relação a interacções com álcool *versus* interacções com alimentos.

É bem conhecido que os alimentos podem ter um efeito a nível dos parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos. É importante notar, a este respeito, que os efeitos das interacções com os alimentos são medidos *in vivo* e que, por conseguinte, os dados sobre os alimentos reflectem, o mais precisamente possível, o verdadeiro grau de interacção. As interacções relacionadas com os alimentos são tomadas em consideração e reflectidas no RCM e no folheto informativo, para benefício de doentes e prescritores.

No que se refere ao álcool, a maioria dos dados disponíveis refere-se apenas a testes *in vitro*, não podendo deste modo presumir-se, pelas razões explicadas em cima, que são directamente reprodutíveis *in vivo*. Tendo em consideração que a advertência farmacodinâmica proposta já alerta contra a utilização concomitante com álcool, e tendo também em conta as limitações dos dados *in vitro* e as dificuldades na sua interpretação pelos prescritores, a maioria dos membros do Comité considerou que a adição de uma advertência sobre uma interacção farmacocinética com base numa descrição dos dados *in vitro* não promoveria a clareza da mensagem para os doentes e prescritores, no sentido de destacar a necessidade de evitar a utilização concomitante com álcool.

Por conseguinte conclui-se que a abordagem não é inconsistente, em primeiro lugar porque, no caso do álcool, existirá sempre uma recomendação para não tomar o medicamento com álcool, independentemente da formulação. Em segundo lugar porque, ao contrário do que acontece com o álcool, a informação no RCM sobre as interacções com alimentos irá reflectir estudos *in vivo* e, por conseguinte, terão um claro valor adicional para o prescriptor e o doente.

4. O Parecer não estava adequadamente fundamentado. Em particular, partia-se de pressupostos sobre o comportamento de algumas formulações com base apenas nos seus excipientes; a este respeito, o CHMP não teve em consideração as evidências fornecidas na audiência de 23 de Junho de 2010 de que esses pressupostos apresentavam insuficiências.

O aumento antecipado da taxa de dissolução observado nos medicamentos de libertação modificada é o resultado do sistema de libertação modificada se tornar instável na presença de álcool. Este facto deverá estar relacionado com as especificidades de cada formulação, em particular as características

físicas dos excipientes e do processo de fabrico. No entanto, é claro que nos casos em que foi observado o grau mais elevado de interacção *in vitro*, a elevada solubilidade em álcool dos excipientes proporcionava uma explicação clara para a observação.

Nos seus fundamentos para o reexame, o titular da AIM referiu um artigo de Smith *et al.* (In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) que ilustrava que não se deve presumir que as formulações não são afectadas pelo álcool sem que os dados sejam avaliados.

No seu Parecer inicial, o CHMP não concluiu que as formulações analisadas não eram afectadas pelo álcool. Encontra-se claramente referido no Parecer que se verificou que 50 % das formulações eram afectadas pelo álcool *in vitro*. No entanto, a questão em discussão é se o nível de interacção é de tal forma elevado que se pode presumir que tem significância clínica e representa um risco significativo para o doente.

Deve notar-se que, embora os autores do artigo científico acima referido concluam que "*a dissolução in vitro pode proporcionar evidências quanto à irregularidade das formulações em relação à ingestão de álcool*", não são emitidas recomendações quanto a medicamentos específicos dado que "*...é necessário continuar a investigação para compreender a relação entre a forma de dosagem, a configuração e a formulação do medicamento e a libertação do fármaco na presença de etanol*".

O CHMP, tendo avaliado todos os fundamentos detalhados para o reexame e a argumentação apresentada pelo titular da AIM e tendo considerado os pareceres dos relatores, a discussão científica em sede do Comité e as conclusões do grupo de peritos *ad hoc*, bem como as preocupações levantadas pelo titular da AIM a esse respeito, concluiu que os medicamentos que apresentam um revestimento de polimetacrilato-trietilcitrato são nocivos nas condições normais de utilização e que, em relação aos restantes medicamentos, a Informação sobre o Medicamento deve ser alterada de modo a incluir uma advertência e uma recomendação no sentido de evitar a utilização concomitante com álcool. Por conseguinte, o Comité considera que o seu parecer de 22 de Julho de 2010 se deve manter.

Fundamentos para a alteração dos resumos das características do medicamento, dos folhetos informativos e da rotulagem

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente a medicamentos opióides orais de libertação modificada do nível III da escada analgésica da OMS para a gestão da dor (dor intensa e persistente resistente a medicamentos anteriores) no mercado da UE,
- O Comité teve em conta todos os dados disponíveis submetidos pelos titulares das AIM,
- O Comité considerou que pode ocorrer uma interacção farmacodinâmica entre os medicamentos opióides e o álcool, independentemente da sua formulação,
- O Comité considerou que, 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 contra-indicações e advertências existentes,
- O Comité considerou que os medicamentos sem um revestimento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de libertação modificada não sugerem uma interacção significativa com álcool considerada prejudicial nas condições normais de utilização,
- O Comité considerou, no entanto, que uma vez que pode ocorrer uma interacção farmacodinâmica com álcool, a informação sobre o medicamento relativa aos medicamentos acima mencionados deve descrever, de forma clara e harmonizada, a interacção farmacodinâmica entre medicamentos opióides e álcool,

Por conseguinte, o CHMP recomendou a alteração da Autorização de Introdução no Mercado, relativamente à qual as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III.

Dado que não foram submetidos dados relativos a todos os medicamentos abrangidos por esta revisão, as Autoridades Nacionais Competentes deverão assegurar que são tomadas acções apropriadas em relação a cada medicamento individual, com base no mecanismo de libertação modificada dos medicamentos autorizados em cada Estado-Membro.

Fundamentos para a suspensão da autorização de introdução no mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente a medicamentos opióides orais de libertação modificada do nível III da escada analgésica da OMS para a gestão da dor (dor intensa e persistente resistente a medicamentos anteriores),
- O Comité teve em conta todos os dados disponíveis submetidos pelos titulares das AIM,
- O Comité notou que uma interacção farmacodinâmica pode ocorrer entre medicamentos opióides e álcool, independentemente da formulação,
- Além disso, o Comité considerou que o perfil de dissolução de medicamentos que apresentam um revestimento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de libertação modificada é afectado de forma significativa na presença de álcool, conduzindo a uma libertação rápida descontrolada da maioria da substância activa, e que por conseguinte 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 abstêm 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,
- O Comité é de opinião que os medicamentos opióides orais de libertação modificada do nível III da escada da OMS para a gestão da dor que apresentam um revestimento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de libertação modificada são nocivos nas condições normais de utilização, de acordo com o artigo 116.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a suspensão da autorização de introdução no mercado para os medicamentos opióides orais de libertação modificada do nível III da escada da OMS para a gestão da dor que apresentem um revestimento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de libertação modificada (ver anexo I).

Para o levantamento da suspensão, os titulares das autorizações de introdução no mercado devem fornecer provas de que o medicamento foi reformulado, que exhibe um perfil de libertação aceitável e o mesmo perfil de qualidade, segurança e eficácia da formulação actualmente autorizada, mas sem a interacção clinicamente significativa com álcool. A nova formulação deve ser aprovada pelas Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros envolvidos (ver Anexo IV).