

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS REQUERENTES TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
República Checa	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H -1106 Budapest Hungary	Scutamil C	150mg carisoprodol/ 100mg paracetamol	Comprimido revestido	Via oral
Dinamarca	Actavis Group hf Reykjavíkurvegur 76-78 IS-220 Hafnafjörður Iceland	Somadril	350mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Actavis Group hf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnafjörður Iceland	Somadril Comp	200mg carisoprodol/ 160mg paracetamol/ 32 mg caffeine	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Uni Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories ABEE 14km National Highway Athens- Lamia, 14564 K. Kifissia	Artifar	350mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Uni Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories ABEE 14km National Highway Athens- Lamia, 14564 K. Kifissia	Relacton-C	200mg carisoprodol/ 300mg paracetamol	Comprimido	Via oral
Grécia	Uni Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories ABEE 14km National Highway Athens- Lamia, 14564 K. Kifissia	Relacton-C	400mg carisoprodol/ 600mg paracetamol	Supositório	Via rectal
Hungria	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H -1106 Budapest Hungary	Scutamil-C	150mg carisoprodol, 100mg paracetamol	Comprimido	Via oral

Islândia	Actavis Group hf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Somadril	350mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Actavis Group hf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Somadril Comp	200mg carisoprodol/ 160mg paracetamol	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	TEOFARMA Srl Sede legale: via F.lli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene (PV) Italy	Soma complex	140mg carisoprodol /500mg metamizole sodium	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	TEOFARMA Sr Sede legale: via F.lli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene (PV) Italy	Soma complex	600mg carisoprodol /1000mg metamizole sodium	Supositório	Via rectal
Noruega	Actavis Group hf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Somadril	350mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Eslovaca	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H -1106 Budapest Hungary	Scutamil C	150mg carisoprodol/ 100mg paracetamol	Comprimido revestido por película	Via oral

Espanha	Laboratorios BELMAC SA Teide, 4- planta baja- Polígono empresarial La Marina (28700 San Sebastián de los Reyes) Madrid Spain	Mio Relax	350mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Rimafar Polígono industrial Malpica c, nº 4 50057 Zaragoza Spain	Relaxibys	200mg carisoprodol/ 500mg paracetamol	Comprimido	Via oral
Suécia	Actavis Group hf Reykjavíkurvegur 76-78 IS-220 Hafnafjörður Iceland	Somadril	350mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Actavis Group hf Reykjavíkurvegur 76-78 IS-220 Hafnafjörður Iceland	Somadril comp.	200mg carisoprodol/ 160mg paracetamol/ 32mg caffeine	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Forest Laboratories UK Limited Bourne Road Bexley Kent DA5 1NX United Kingdom	Carisoma	125mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Forest Laboratories UK Limited Bourne Road Bexley Kent DA5 1NX United Kingdom	Carisoma	350mg	Comprimido	Via oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM CARISOPRODOL (ver Anexo I)

O carisoprodol é um fármaco de acção central indicado sobretudo para o tratamento a curto prazo da dor lombo-sagrada aguda.

Os medicamentos que contêm carisoprodol estão disponíveis na Europa desde 1959 e dispõem de Autorizações de Introdução no Mercado numa série de Estados-Membros da UE (para a lista dos medicamentos que contêm carisoprodol autorizados na eu, ver o Anexo I). Incluem comprimidos e supositórios, cuja venda está sujeita a receita médica, em 12 Estados-Membros da UE. Todos os medicamentos que contêm carisoprodol na UE receberam uma Autorização de Introdução no Mercado de acordo com os procedimentos nacionais.

Em 20 de Abril de 2007, as Autoridades Competentes da Noruega (NoMA) emitiram um Alerta Rápido informando os Estados-Membros, a EMEA e a Comissão Europeia, nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da decisão tomada pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, a Actavis, de retirar voluntariamente, a partir de 1 de Maio de 2008, as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm carisoprodol no respectivo Estado-Membro. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado optou pela retirada voluntária com base na avaliação realizada pelas Autoridades Competentes da Noruega. Na sua avaliação, a NoMA concluiu que o carisoprodol está associado a um risco acrescido de uso abusivo ou dependência, intoxicação e eventos relacionados com deficiência psicomotora.

O CHMP abordou a questão na sessão plenária de Setembro de 2007, tendo o procedimento sido iniciado na reunião do CHMP de Setembro de 2007, nos termos do número 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. .

#### Segurança

Existem provas de que o carisoprodol está associado a um risco de uso abusivo, deficiência psicomotora e intoxicação. São várias as publicações científicas que analisaram os efeitos adversos de intoxicação e deficiência psicomotora. Além disso, existem informações decorrentes de relatos espontâneos bem como de relatos dos centros anti-venenos na Europa e nos EUA, de acordo com os quais existem problemas relacionados com intoxicações. Os três estudos de observação publicados na Noruega em 2007 apresentaram provas dos sinais de uso abusivo e deficiência identificados pelo sistema de notificação espontânea na Noruega. Num destes estudos, concluiu-se que os doentes a receber o carisoprodol parecem ter um risco acrescido de envolvimento em acidentes rodoviários com ferimentos pessoais. O estudo acabou por corroborar o primeiro trabalho publicado sobre os efeitos de deficiência psicomotora provocados pelo carisoprodol.

Na medida em que os estudos farmacológicos com o carisoprodol se limitaram a estudos de dose única, existem algumas incertezas quanto ao mecanismo para os efeitos observados do carisoprodol e se estes estão ou não associados ao carisoprodol em si ou aos seus metabolitos. Nos resultados do estudo que foi submetido durante este procedimento, a sedação, a deficiência psicomotora e outras deficiências foram observadas ao fim de cerca de uma hora e meia da ingestão, o que indica que estes são efeitos associados ao próprio carisoprodol e não aos seus metabolitos.

A parte farmacocinética do estudo acima indicado mostrou que a curva de concentração sanguínea do carisoprodol aumenta e diminui rapidamente. Isto significa que as reacções medicamentosas adversas relacionadas com concentrações altas de carisoprodol são mais fáceis de identificar. As concentrações séricas do carisoprodol, juntamente com os resultados de farmacodinâmica relativos a sonolência obtidos neste estudo, confirmaram de forma clara os resultados do estudo de observação norueguês, de acordo com os quais devem ser feitas advertências fortes contra a utilização de veículos a motor devido ao surgimento de sonolência quando se utiliza medicação com carisoprodol.

A falta de estudos de segurança recentes que comparem o carisoprodol com outros medicamentos analgésicos com um perfil de segurança mais bem estudado para a mesma indicação sublinha a necessidade de investigação sistemática adicional.

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado propuseram várias actividades de minimização do risco (como a restrição da indicação, a recomendação de tratamento a curto prazo apenas, o fornecimento somente de embalagens pequenas e a alteração da categoria de prescrição para uma mais restritiva). Na Noruega, a maior parte destas actividades já se encontrava implementada em 1995, sem qualquer efeito no modo como o medicamento era prescrito e utilizado. Nos recentes estudos de observação, os padrões de prescrição continuaram a ser distorcidos. Nesta perspectiva, considera-se que, excepto no caso de ser possível monitorizar as medidas de minimização do risco e avaliar com exactidão o impacto das mesmas, as referidas medidas não poderão ser consideradas valiosas para a avaliação do uso do carisoprodol.

### **Benefício-risco**

O carisoprodol está associado a um risco de uso abusivo, deficiência psicomotora e intoxicação.

A dor lombo-sagrada aguda é a única indicação que foi documentada por três estudos clínicos aleatorizados e controlados com carisoprodol 350 mg, realizados na década de 60 e na década de 70 e que não correspondem ao padrão actual para os ensaios clínicos de Fase III. Para as outras indicações autorizadas em alguns países, é necessário concluir que a eficácia não está documentada, baseando-se antes em relatos episódicos do efeito clínico. Existem opções alternativas disponíveis na UE para as indicações em questão.

Após tomar todos estes elementos em consideração, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco do carisoprodol não é favorável e, como tal, recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I.

## FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que

O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para os medicamentos que contêm carisoprodol;

O Comité concluiu que existem cada vez mais provas de risco de uso abusivo, deficiência psicomotora e intoxicações associados ao carisoprodol. Estes sintomas são atribuíveis ao baixo índice terapêutico do carisoprodol. Foram publicados diversos artigos que descrevem o seu potencial de uso abusivo, toxicidade e dependência. Além disso, existem dados obtidos nos centros de informação anti-venenos que confirmam estas preocupações.

O Comité considerou que o carisoprodol está indicado primariamente para a dor lombo-sagrada aguda mas, devido à natureza da dor lombo-sagrada, tal resultou numa tendência para uma utilização mais crónica do medicamento, aumentando o risco de dependência. Consequentemente, na prática, é difícil assegurar em muitos doentes um padrão de utilização segura dos medicamentos que contêm carisoprodol.

O Comité considerou que a eficácia dos medicamentos que contêm carisoprodol está fracamente documentada; só estão disponíveis três estudos relativamente antigos concebidos para demonstrar a eficácia na dor lombo-sagrada aguda. Não existe qualquer prova de eficácia das diferentes dosagens do carisoprodol e dos medicamentos combinados. Os Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm carisoprodol não apresentaram quaisquer dados clínicos comprovados capazes de demonstrar a eficácia do carisoprodol. Adicionalmente, o CHMP constatou que existem outras medicações eficazes, com um perfil de segurança mais favorável, para o tratamento da dor lombo-sagrada aguda.

À luz dos factos acima apresentados, o Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm carisoprodol deixou de ser positiva.

Em consequência, o CHMP recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos que contêm carisoprodol enumerados no Anexo I. Para a suspensão ser levantada, os Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado teriam de fornecer:

- Dados que demonstrassem que os medicamentos podem ser utilizados com segurança, tomando em linha de conta as informações sobre intoxicações obtidas em centros anti-venenos na Europa.
- Dados que demonstrassem uma eficácia e uma segurança convincentes decorrentes de ensaios clínicos adequadamente concebidos (incluindo uma substância de comparação activa) e dados que justificassem a dose proposta.
- Medidas pormenorizadas de minimização do risco e formas de garantir que o impacto de tais medidas pudesse ser adequadamente avaliado uma vez implementadas.



**ANEXO III**

**CONDIÇÃO PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO**

Para a suspensão ser levantada, os Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado teriam de fornecer às autoridades competentes nacionais:

- Dados que demonstrassem que os medicamentos podem ser utilizados com segurança, tomando em linha de conta as informações sobre intoxicações obtidas em centros anti-venenos na Europa.
- Dados que demonstrassem uma eficácia e uma segurança convincentes decorrentes de ensaios clínicos adequadamente concebidos (incluindo uma substância de comparação activa) e dados que justificassem a dose proposta.
- Medidas pormenorizadas de minimização do risco e formas de garantir que o impacto de tais medidas pudesse ser adequadamente avaliado uma vez implementadas.