

## **Anexo I**

### **Lista de medicamentos que contêm etifoxina autorizados nacionalmente**

<b>Estado-Membro no EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI/Substância ativa + dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Bulgária	Biocodex	Стрезам	Cloridrato de Etifoxina Cápsula de 50 mg	Cápsula	Uso Oral
França	Biocodex	Stresam	Cloridrato de Etifoxina Cápsula de 50 mg	Cápsula	Uso Oral
Malta	Biocodex	Stresam	Cloridrato de Etifoxina Cápsula de 50 mg	Cápsula	Uso Oral

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Em 2012, a autoridade nacional competente francesa (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) realizou uma revisão da relação benefício-risco (B-R) do medicamento Stresam (contendo a substância ativa etifoxina), que é indicada para o tratamento de manifestações psicossomáticas de ansiedade.

Face aos dados globais disponíveis na altura, a relação benefício-risco foi considerada positiva na condição de que a informação relativa aos riscos associados ao uso de etifoxina fosse atualizada e reforçada com atualizações do folheto informativo (FI) e com a circulação de uma Comunicação Direta aos Profissionais de Saúde (DHPC). Foi também solicitado ao titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) que realizasse os seguintes estudos adicionais:

- Um estudo *versus* placebo e lorazepam na indicação de «perturbações de ajustamento com ansiedade» de acordo com os critérios do DSM-IV.
- Um estudo de dependência *versus* benzodiazepinas.
- Uma investigação dos sinais de interação medicamentosa com anticoagulantes e outra com contraceptivos orais.

O titular da AIM realizou os estudos acima mencionados. Em 2015, a análise dos resultados do estudo *in vitro* que examinou as interações entre a etifoxina e os anticoagulantes (varfarina e fluindiona) ou os contraceptivos orais (etinilestradiol e noretisterona) não resultou num pedido de estudo em seres humanos.

Além disso, a ANSM avaliou os resultados do estudo de dependência *versus* benzodiazepinas e concluiu que os resultados referidos sugerem que o risco de desmame relacionado com o tratamento com etifoxina parece ser inferior ao do lorazepam. No entanto, o estudo não permitiu chegar a uma conclusão relativamente ao risco de desmame em caso de utilização de etifoxina durante mais de 28 dias.

Em 2018, os resultados de um novo estudo *versus* placebo e lorazepam na indicação «perturbações de ajustamento com ansiedade» (estudo AMETIS) foram fornecidos à ANSM pelo titular da AIM. O estudo AMETIS avaliou a eficácia da etifoxina em comparação com o placebo como monoterapia no tratamento de perturbações de ajustamento com ansiedade.

A ANSM considerou que os resultados do estudo AMETIS questionavam a relação B-R da etifoxina e iniciou uma reavaliação da relação benefício-risco da etifoxina.

Em 27 de maio de 2021, a França iniciou uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/EC e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco do Stresam (etifoxina) e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

### **Resumo geral da avaliação científica**

Os resultados dos estudos pré-comercialização mostraram que a etifoxina parece ser semelhante ou superior aos comparadores ativos ou ao placebo no tratamento de vários tipos de ansiedade. No entanto, apesar de aleatorizados e em dupla ocultação, estes foram estudos pequenos e monocêntricos realizados na década de 1970 e têm várias limitações metodológicas, tais como a ausência de um braço de placebo em três estudos, a ausência de escalas de ansiedade validadas (exceto um estudo) e a heterogeneidade da população incluída.

Em todos os estudos realizados após a introdução no mercado, a pontuação na escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) no grupo etifoxina diminuiu acentuadamente entre o início e o final do estudo. No entanto, existem algumas incertezas relativas ao efeito absoluto da etifoxina, uma vez que os estudos

STRETI, ETILOR e ETIZAL foram realizados sem um braço de placebo, em doentes com perturbações de ajustamento com ansiedade mais graves no momento da inclusão, com uma dose de etifoxina mais baixa (ETILOR, ETIZAL) e com um número de participantes inferior ao do estudo AMETIS.

No estudo AMETIS, após 4 semanas de tratamento, a diminuição da pontuação na escala HAM-A no grupo etifoxina foi registada no final do período de tratamento de 4 semanas. Este resultado foi comparável ao observado no estudo ETILOR (de 25,2 para 11,4) realizado em doentes com a mesma doença. No entanto, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa em termos de eficácia primária e secundária entre a etifoxina e o placebo na população de doentes com perturbação de ajustamento com ansiedade. Além disso, não foi alcançada uma superioridade estatística do grupo lorazepam (comparador ativo) em comparação com o grupo placebo. Acresce que o efeito do placebo demonstrado no estudo AMETIS foi superior ao esperado com base nos dados publicados na literatura, o que põe em causa a capacidade do estudo para demonstrar a eficácia «absoluta» da etifoxina.

Em comparação com as benzodiazepinas, globalmente, os resultados dos ensaios clínicos sugerem que, uma semana após a descontinuação do tratamento (Dia 35) com etifoxina, não parece haver um efeito de ressalto da ansiedade. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com prudência, uma vez que foram avaliados apenas no dia 35 e não em momentos posteriores.

Foi realizada uma revisão cumulativa do perfil de segurança da etifoxina. Esta revisão incluiu dados de ensaios clínicos, do cenário pós-comercialização no mercado e da literatura. O perfil de segurança da etifoxina inclui reações adversas dermatológicas e hepáticas raras, mas potencialmente graves. No entanto, estas podem ser adequadamente geridas através de advertências no RCM.

O CHMP considerou que, devido ao risco conhecido de reações dermatológicas e hepáticas muito raras, mas graves, a etifoxina deve ser contraindicada em doentes que tenham tido casos graves de hepatite ou hepatite citolítica e reações dermatológicas graves, incluindo síndrome de DRESS, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e dermatite esfoliativa generalizada, durante o tratamento anterior com etifoxina, e a secção 4.3 do RCM, bem como o folheto informativo, deve ser alterada.

O CHMP também considerou que os dados de segurança revistos estavam, de um modo geral, em conformidade com o perfil conhecido da etifoxina. No entanto, a fim de complementar a informação já disponível, o CHMP considerou que as secções 4.4 e 4.8 devem ser alteradas para fornecer mais informações aos doentes e prescritores sobre a ocorrência de reações dermatológicas graves, reações hepáticas graves, colite linfocítica e metrorragia e sobre como as gerir no contexto clínico. Foram recomendadas alterações ao folheto informativo em conformidade.

O CHMP considerou que o estudo AMETIS apresentou algumas limitações que levantaram preocupações quanto à validade dos resultados do ensaio. O estudo não demonstrou superioridade da etifoxina em relação ao placebo. No entanto, a ausência de diferenças entre o grupo placebo e o grupo lorazepam, utilizado como referência positiva no estudo, sugere que este ensaio carecia de sensibilidade do ensaio. Por conseguinte, os resultados não são considerados suficientemente robustos para estabelecer que a etifoxina carecia de eficácia.

O CHMP, tendo avaliado a totalidade dos dados, considerou que não estavam disponíveis novas evidências para sustentar a reversão da relação risco-benefício da etifoxina. No entanto, o CHMP considerou ainda que, apesar das limitações do estudo AMETIS, o facto de este estudo não ter conseguido demonstrar a superioridade da etifoxina em relação ao placebo levantou preocupações suficientes sobre a eficácia da etifoxina para justificar o pedido do titular da AIM para obter mais evidências sobre o efeito da etifoxina, tal como um estudo de eficácia pós-autorização (PAES). Além disso, o CHMP observou as limitações dos estudos pós-aprovação (discutidas acima).

Por conseguinte, o titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, bem concebido e com poder estatístico adequado, para avaliar a eficácia da etifoxina, utilizando escalas validadas para medir manifestações de ansiedade.

Face ao acima exposto, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da etifoxina é favorável, sob reserva da condição para as Autorizações de Introdução no Mercado e das alterações ao folheto informativo, conforme descrito acima.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando que:

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) teve em consideração o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/EC relativamente à etifoxina para utilização no tratamento de manifestações psicossomáticas de ansiedade.
- O CHMP considerou a totalidade dos dados submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado da etifoxina em resposta às perguntas do CHMP, incluindo o relatório do estudo clínico para o estudo AMETIS.
- O CHMP considerou que o estudo AMETIS apresentou algumas limitações que levantaram preocupações quanto à validade dos resultados do ensaio. O estudo não demonstrou superioridade da etifoxina em relação ao placebo. No entanto, a ausência de qualquer diferença entre o grupo placebo e o grupo lorazepam, utilizado como referência positiva no estudo, sugere que este ensaio carecia de sensibilidade do ensaio. Por conseguinte, os resultados não foram considerados suficientemente robustos para estabelecer que a etifoxina carecia de eficácia na indicação autorizada.
- O CHMP considerou ainda que, dado que o estudo AMETIS não demonstrou a superioridade da etifoxina em relação ao placebo, deve ser realizado um novo estudo de eficácia pós-autorização.
- O CHMP considerou que, devido ao risco conhecido de reações dermatológicas e hepáticas muito raras, mas graves, a etifoxina deve ser contraindicada em doentes que tenham tido casos graves de hepatite ou hepatite citolítica e reações dermatológicas graves, incluindo síndrome de DRESS, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e dermatite esfoliativa generalizada, durante o tratamento anterior com etifoxina, e que a secção 4.3 deve ser alterada.
- Por último, o CHMP considerou que os dados de segurança revistos estavam, de um modo geral, de acordo com o perfil conhecido da etifoxina. No entanto, a fim de complementar a informação já disponível, o CHMP considerou que as secções 4.4 e 4.8 devem ser alteradas para fornecer mais informações aos doentes e prescritores sobre a ocorrência de reações dermatológicas graves, reações hepáticas graves, colite linfocítica e metrorragia e sobre como as gerir no contexto clínico.

### **Parecer do CHMP**

Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício da etifoxina permanece favorável, sob reserva das alterações ao folheto informativo e às condições acima descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado da etifoxina.

### **Anexo III**

#### **Alterações nas secções relevantes da informação domedicamento**

## **Alterações nas secções relevantes da Informação do medicamento**

A informação do medicamento existente será alterada (inserção, substituição ou eliminação de texto, conforme adequado) para refletir a redação acordada, conforme indicado abaixo.

### **A. Resumo das Características do Medicamento**

#### **Secção 4.3: Contraindicações**

A seguinte redação deve ser adicionada nesta secção:

[...]

- doentes que sofreram casos graves de hepatite ou hepatite citolítica durante um tratamento anterior com etifoxina;
- doentes que sofreram casos graves de reações dermatológicas, incluindo síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e dermatite esfoliativa durante um tratamento anterior com etifoxina.

#### **Secção 4.4: Advertências e precauções especiais de utilização**

A seguinte redação deve refletida nesta secção:

##### Reações dermatológicas graves

Foram comunicadas reações dermatológicas graves, incluindo erupção medicamentosa com Eosinofilia e sintomas Sistémicos, síndrome de (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e dermatite esfoliativa generalizada com etifoxina com uma frequência bastante rara. O aparecimento de toxicidade cutânea com STRESAM demorou normalmente entre alguns dias a 1 mês, dependendo das reações. De acordo com dados pós-comercialização, o resultado das reações cutâneas é principalmente favorável após se deixar de usar etifoxina. Não foi comunicado qualquer reação fatal devido a reações cutâneas adversas graves com etifoxina. Os doentes devem estar cientes deste risco de toxicidade cutânea e os sinais e sintomas cutâneos devem ser vigiados cuidadosamente. Após o aparecimento de toxicidade cutânea com etifoxina, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e nunca reintroduzido.

##### Reações hepáticas graves

Numa fase pós-comercialização foram comunicados casos graves de hepatite citolítica com a utilização de etifoxina com uma frequência bastante rara. De acordo com os dados pós-comercialização, a altura do aparecimento de reações hepáticas após a introdução de etifoxina ocorreu principalmente entre 2 semanas a 1 mês de tratamento. Os doentes com fatores de risco de problemas hepáticos, como doentes mais velhos, doentes com historial médico de hepatite viral anterior ou qualquer outro problema identificado individualmente pelo médico devem ter cuidado. Os problemas hepáticos podem ser assintomáticos e detetados apenas através de testes laboratoriais específicos. Em doentes com fatores de risco de problemas hepáticos, devem ser realizados testes de função hepática antes do início do tratamento com etifoxina e cerca de um mês depois. Após o aparecimento de toxicidade hepática com etifoxina, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e nunca reintroduzido.

##### Colite linfocítica

Na fase pós-comercialização, foram comunicados alguns casos de colite linfocítica com a utilização de etifoxina. Devem ser equacionados exames apropriados no caso de diarreia aquosa em doentes tratados com etifoxina. Após o aparecimento de diarreia aquosa com etifoxina, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado.

#### Metrorragia

Na fase pós-comercialização foram comunicados casos de metrorragia em mulheres a tomar contraceptivos orais com o uso de etifoxina.

#### **Secção 4.8: Efeitos indesejáveis**

A redação nesta secção deve ser alterada da seguinte forma (o texto a eliminar é apresentado riscado e o texto a acrescentar está sublinhado):

Os efeitos secundários que foram comunicados são classificados por classe do sistema de órgãos e por frequência definida como: muito frequentes (>1/10), frequentes (> 1/100, < 1/10), invulgares (> 1/1000, < 1/100), raros (> 1/10 000, < 1/1000) e muito raros (< 1/10 000).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Classe do Sistema de Órgãos</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>	<b>Frequência desconhecida</b>
Doenças do sistema nervoso	Ligeira sonolência no início do tratamento e desaparecimento espontâneo com a sua continuação		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reações cutâneas: erupção cutânea maculopapular, eritema polimorfo, prurido, edema facial	Reações alérgicas: urticária, edema de Quinke <u>Reações cutâneas graves: Síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa generalizada</u>	Choque anafilático, <u>síndrome</u> <del>————</del> DRESS, <u>síndrome de Stevens-Johnson</u> , vasculite leucocitoclástica
Afecções hepatobiliares		<u>Hepatite, Hepatite citolítica.</u>	Doenças <del>————</del> hepáticas: hepatite, <del>————</del> hepatite citolítica.
Doenças dos órgãos genitais e da mama		<u>Metrorragia em mulheres tratadas com contraceptivos orais</u>	Metrorragia <del>————</del> em mulheres tratadas com contraceptivos orais
Doenças gastrointestinais		<u>Colite linfocítica</u>	Colite linfocítica

## **B. Folheto Informativo**

### **Secção 2: O que precisa de saber antes de tomar STRESAM**

A seguinte redação deve ser adicionada nesta secção:

#### **Não tome STRESAM**

- se teve problemas graves no fígado, como inflamação do fígado (hepatite) ou hepatite citolítica durante um tratamento anterior com STRESAM
- se teve reações cutâneas graves durante um tratamento anterior com STRESAM

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico **antes de tomar STRESAM**:

- Se corre o risco de desenvolver doenças hepáticas, o seu médico irá realizar alguns testes para verificar a sua função hepática antes de começar a tomar STRESAM e cerca de um mês depois do início do tratamento.

Deve parar de tomar o medicamento e consultar um médico com urgência se tiver os seguintes sintomas **durante o tratamento com STRESAM**:

- reações cutâneas ou alérgicas graves (ver Secção 4);
- icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos), vômitos, cansaço, dor abdominal (barriga) - estes podem ser sinais de problemas hepáticos graves (ver Secção 4);
- diarreia aquosa (ver Secção 4).

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver sangramento do útero entre períodos menstruais (metrorragia) se tomar contraceptivos orais durante o tratamento com STRESAM.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se está a tomar STRESAM e tiver alguma dúvida ou questão.

### **Secção 4: Efeitos secundários possíveis**

A frequência dos efeitos secundários nesta secção deve estar de acordo com a secção 4.8 do RCM.

A seguinte redação deve ser adicionada nesta secção:

**Deve procurar aconselhamento médico urgente e deve parar imediatamente de tomar STRESAM se tiver:**

- reações cutâneas ou alérgicas graves
- icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos), vômitos, cansaço, dor abdominal (barriga) - estes podem ser sinais de problemas hepáticos graves
- diarreia aquosa

## **Anexo IV**

### **Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado**

**Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

O titular da Autorização de Introdução no Mercado para o Stresam (etifoxina) deve satisfazer, no prazo indicado, a condição a seguir indicada, e as autoridades competentes devem garantir o cumprimento do seguinte:

<p>Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): o titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, bem concebido e com poder estatístico adequado, para avaliar a eficácia da etifoxina, utilizando escalas validadas para medir manifestações de ansiedade.</p> <p>O relatório final do estudo deverá ser apresentado às autoridades nacionais competentes relevantes:</p>	<p>No prazo de 5 anos após a decisão da Comissão</p>
---	--