

**Anexo C**

**(alteração a medicamentos autorizados nacionalmente)**

**ANEXO I**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS RECOMENDANDO A  
ALTERAÇÃO AOS TERMOS DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÇÕES) DE INTRODUÇÃO  
NO MERCADO**

## Conclusões científicas

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC sobre os RPS dos medicamentos contendo fentanilo como substância ativa simples em formulações transmucosas, incluindo pulverizador nasal, comprimido bucal, comprimidos sublinguais, películas e pastilhas solúveis bucais, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Não existem novas informações que possam ter impacto sobre o benefício do fentanilo por via transmucosa na indicação aprovada. Além disso, por enquanto, não foram identificados novos riscos com formulações transmucosas de medicamentos contendo fentanilo. Contudo, alguns riscos conhecidos continuam a ser particularmente preocupantes. Por conseguinte, embora a relação benefício-risco do fentanilo continue a ser favorável no controlo e tratamento da dor disruptiva em adultos que já estão a fazer terapêutica opióide de manutenção para a dor oncológica crónica, foi recomendado que sejam efetuadas algumas alterações na informação do medicamento de todas as formulações transmucosas, como se descreve a seguir.

O PRAC é de opinião que é de prever que os efeitos sistémicos das formulações transmucosas sejam os mesmos, independentemente da formulação. Portanto, o PRAC considerou que a informação do medicamento do fentanilo transmucoso deverá partilhar um perfil de segurança semelhante. Consequentemente, perante os dados disponíveis no que respeita ao fentanilo, e os resultados da avaliação dos sinais, foi recomendado que sejam efetuadas as seguintes alterações nas secções 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 e 5.3 de todas as formulações transmucosas de medicamentos contendo fentanilo com base na evidência dos dados resumidos abaixo:

- Alguns riscos conhecidos continuam a ser particularmente preocupantes, tais como o risco de depressão respiratória e o risco de abuso e dependência. Consequentemente, foi recomendada uma atualização da secção 4.3 de todas as formulações transmucosas contendo fentanilo a contraindicar a utilização em doentes não submetidos a terapêutica opióide de manutenção e a contraindicar a utilização para o tratamento de dor aguda que não seja dor disruptiva. O efeito depressor respiratório também deve ser mencionado na secção 4.8 de todos os medicamentos contendo fentanilo.
- Tendo revisto os dados disponíveis sobre bradicardia e bradiarritmia, foi solicitada uma atualização da secção 4.4 para reforçar esta advertência para todas as formulações transmucosas contendo fentanilo.
- Como existe, a nível mundial, a prescrição concomitante de fármacos serotoninérgicos com fentanilo e considerando a interação potencial entre opióides como o fentanilo e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou os inibidores seletivos da recaptção de serotonina-norepinefrina, assim como notificações de casos e dados da literatura (Ailawadhi et al. 2007), considerou-se que o risco de síndrome serotoninérgica justificava uma atualização das secções 4.4 e 4.5 de todas as formulações transmucosas contendo fentanilo.
- Por enquanto, nenhum estudo dá resultados sobre as quantidades de fentanilo no leite materno 48 horas após a última administração de fentanilo. Contudo, dado que a semi-vida de eliminação terminal após administração de fentanilo por via transmucosa é de aproximadamente 20 horas, o PRAC considerou que era seguro aguardar 48 horas após a última administração de fentanilo antes da amamentação e solicitou que a secção 4.6 fosse devidamente atualizada para todas as formulações transmucosas contendo fentanilo.
- Subsequentemente à deteção de novos sinais, o PRAC recomendou a adição dos seguintes efeitos adversos: queda, rubores e afrontamentos, diarreia, fadiga, mal-estar, edema periférico, convulsões, alucinações na secção 4.8 de todas as formulações transmucosas contendo fentanilo.
- Após a avaliação dos dados de um estudo de carcinogenicidade em ratos que evidenciou lesões cerebrais, foi solicitada uma atualização da secção 5.3 de todas as formulações transmucosas contendo fentanilo.

### **Fundamentos recomendando a alteração aos termos da(s) Autorização(ções) de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas aos medicamentos com fentanilo transmucoso, o CHMP é de opinião que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo a substância ativa fentanilo (substância simples - formulações transmucosas) é favorável, condicionada às alterações propostas para a informação do medicamento.

O CHMP recomenda que os termos da(s) Autorização(ções) de Introdução no Mercado sejam alterados.

## **Anexo II**

**Emendas à informação referente ao(s) medicamento(s) autorizado(s)  
nacionalmente**

## **Emendas a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento**

*Para todas as formulações de administração por via transmucosal de medicamentos contendo a substância ativa fentanil, a informação do medicamento será emendada (inserção ou substituição do texto, como apropriado) para refletir as frases acordadas, abaixo indicadas:*

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

#### **Secção 4.3    Contraindicações**

*[as frases abaixo devem ser acrescentadas ou substituídas, como apropriado]*

[...]

- Doentes sem terapêutica de manutenção com opioides, dado haver um risco aumentado de depressão respiratória

[...]

- Tratamento de dor aguda, que não dor disruptiva.

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

*[as frases abaixo devem ser acrescentadas ou substituídas, como apropriado]*

[...]

##### Cardiopatias

O fentanilo pode originar bradicardia. O fentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes com bradiarritmias anteriores ou pré-existentes.

[...]

*[as frases abaixo devem ser acrescentadas]*

##### Síndrome serotoninérgica

Aconselha-se precaução quando <NOME COMERCIAL> é coadministrado com medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica, potencialmente fatal, pode ocorrer com a utilização concomitante de medicamentos serotoninérgicos tais como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN), e com medicamentos que alteram o metabolismo da serotonina (incluindo os Inibidores da Monoamino Oxidase [IMAO]). Isto pode ocorrer na dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir alterações do estado mental (p. ex., agitação, alucinações, coma), instabilidade do sistema autónomo (p. ex., taquicardia, tensão arterial lábil, hipertermia), anomalias neuromusculares (p. ex., hiperreflexia, descoordenação, rigidez) e/ou sintomas gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos, diarreia).

No caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, o tratamento com <NOME COMERCIAL> deve ser descontinuado.

#### **Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

[...]

[As frases abaixo devem ser introduzidas nesta secção]

##### Medicamentos serotoninérgicos

A coadministração de fentanilo com um agente serotoninérgico, como um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS), um Inibidor da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN) ou um Inibidor da Monoamino Oxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma afeção potencialmente fatal.

#### **Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

[Esta secção deve ser emendada para refletir as seguintes frases]

[...]

##### Amamentação

O fentanilo passa para o leite materno e poderá causar sedação e depressão respiratória no recém-nascido. O fentanilo não deve ser utilizado por mulheres em aleitamento e o aleitamento só deve ser reiniciado depois de terem passado, pelo menos, 48 horas desde a última administração de fentanilo.

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

[As frases abaixo devem ser introduzidas nesta secção]

As reações adversas abaixo indicadas ocorreram com <NOME COMERCIAL> e/ou com outros compostos contendo fentanilo durante estudos clínicos e na experiência pós-comercialização.

- Queda, rubor e afrontamento, diarreia, fadiga, depressão respiratória, mal-estar, edema periférico, convulsões, alucinação

com a frequência desconhecida

#### **Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica**

[Esta secção deve ser emendada para refletir as seguintes frases]

[...]

Estudos de carcinogenicidade (bioanálise alternativa dérmica de 26 semanas em ratos transgénicos Tg.AC; estudo de carcinogenicidade subcutâneo de dois anos em ratos) com fentanilo não revelaram quaisquer descobertas indicativas do potencial oncogénico. A avaliação de cortes de cérebro obtidos num estudo de carcinogenicidade em ratos revelou lesões cerebrais em animais aos quais se administraram doses elevadas de citrato de fentanilo. Desconhece-se qual é a relevância destas observações para o ser humano.

#### **Folheto informativo**

*Para todas as formulações de administração por via transmucosal de medicamentos contendo a substância ativa fentanil, o folheto informativo deve ser emendado (inserção ou substituição do texto, como apropriado) para refletir as expressões acordadas, abaixo indicadas:*

#### **Secção 2. O que precisa de saber antes de utilizar [nome comercial]:**

##### **Não utilize [nome comercial]:**

[...]

- Se não estiver a utilizar regularmente um medicamento opioide receitado por um médico (por exemplo, codéina, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, petidina), todos os dias num esquema regular, durante pelo menos uma semana, para controlar a sua dor persistente. Se não tiver estado a utilizar estes medicamentos, **não deve** utilizar <NOME COMERCIAL> porque pode aumentar o risco de que a sua respiração possa ficar perigosamente lenta e /ou superficial, ou de que possa mesmo parar

- Se sofre de dor de curta duração, que não dor disruptiva, provocada por ferimentos ou cirurgia ou dores de cabeça ou enxaquecas.

[...]

#### **Advertências e precauções**

- Se tem problemas de coração, especialmente uma frequência cardíaca lenta
- Se toma antidepressores ou antipsicóticos, queira consultar a secção Outros medicamentos e <NOME COMERCIAL>.

[...]

#### **Outros medicamentos e [nome comercial]:**

[...]

- O risco de efeitos secundários aumenta se estiver a tomar medicamentos como certos antidepressores ou antipsicóticos. <NOME COMERCIAL> pode interagir com estes medicamentos, e poderá ter alterações do seu estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), e outros efeitos como uma temperatura corporal superior a 38°C, aumento da frequência cardíaca, tensão arterial instável, e reflexos exagerados, rigidez muscular, falta de coordenação e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia). O seu médico dir-lhe-á se <NOME COMERCIAL> é adequado para si.

#### **Gravidez e aleitamento:**

[...]

Não utilize <NOME COMERCIAL> se estiver a amamentar, a menos que tenha conversado acerca disso com o seu médico. Não deve começar a amamentar durante as 48 horas que se seguem à última dose de <NOME COMERCIAL>.

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

##### **Frequência desconhecida:**

[...]

Problemas respiratórios graves, quedas,, vermelhidão , sentir-se muito quente, diarreia,, convulsões (crises convulsivas), inchaço dos braços ou pernas,, ver ou ouvir coisas que não existem na realidade (alucinações), fadiga, mal-estar.