

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para fentanilo (sistemas transdérmicos, solução injetável - apenas medicamento autorizado por meio de procedimentos nacionais), as conclusões científicas são as seguintes:

No atual período dos RPS, ocorreram atualizações de segurança importantes na informação do medicamento de fentanilo sistemas transdérmicos relativamente ao risco de abuso, dependência e privação, incluindo uma advertência reforçada sobre perturbação por uso de opioides (AUO). Considera-se que fentanilo solução injetável (IV e IM) se destina a utilização em situações agudas e de curto prazo. No entanto, tendo em conta o potencial para utilização incorreta e abuso também de citrato de fentanilo, é solicitado aos TAIM de fentanilo solução injetável que implementem igualmente a advertência reforçada sobre AUO na secção 4.4 do RCM e que o FI seja alterado em conformidade.

Vários casos no EEE (a maioria não graves) notificaram os TPs problema de aderência do produto e problema de aderência do dispositivo com fentanilo sistemas transdérmicos. Uma revisão dos casos de problemas de aderência do sistema transdérmico levou à conclusão que os doentes devem ser informados de que a sua dor poderá agravar-se repentinamente se o sistema transdérmico deixar de aderir bem ou tiver caído e que, nesses casos, o sistema transdérmico deve ser substituído.

Com base nas evidências da literatura disponível sobre fentanilo e opioides como uma classe, os médicos e os doentes devem ser advertidos sobre a interação entre fentanilo e gabapentinoides dado que a utilização concomitante destes depressores do sistema nervoso central (SNC) aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte. Nos RCMs da UE de Lyrica (pregabalina) e Neurontin (gabapentina), o risco de depressão respiratória com a utilização concomitante de opioides já está indicado na secção 4.4 e também estão incluídas informações de segurança relevantes sobre este efeito aditivo na secção 4.5. De igual modo, na secção 4.5 do RCM holandês de medicamentos que contêm oxicodeona (ou seja, medicamentos inovadores), a pregabalina e a gabapentina são incluídas como antiepiléticos que podem causar depressão do SNC e a sua combinação está sujeita a advertência. Deve ser implementada uma atualização semelhante para os medicamentos com fentanilo de administração por via transmucosa.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a fentanilo (sistemas transdérmicos, solução injetável - apenas medicamento autorizado por meio de procedimentos nacionais), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm fentanilo (sistemas transdérmicos, solução injetável - apenas medicamento autorizado por meio de procedimentos nacionais) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm fentanilo (sistemas transdérmicos, solução injetável - apenas medicamento autorizado por meio de procedimentos nacionais) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

### **Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo** (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)>

### **Resumo das Características do Medicamento**

O PRAC concluiu que a informação do medicamento de fentanilo sistemas transdérmicos de todos os TAIM deve ser alterada como se segue:

-Atualização da secção 4.5 do RCM adicionando o efeito aditivo dos gabapentinoides na depressão do SNC. O FI deve ser atualizado em conformidade.

-Atualização da secção 3 do FI adicionando informação sobre a ausência de eficácia caso o sistema transdérmico caia.

O PRAC concluiu que a informação do medicamento de fentanilo solução injetável de todos os TAIM deve ser alterada como se segue:

-Atualização da secção 4.4 do RCM adicionando uma advertência concisa sobre Perturbação por Uso de Opioides (AUO). O FI deve ser atualizado em conformidade.

-Atualização da secção 4.5 do RCM adicionando o efeito aditivo dos gabapentinoides na depressão do SNC. O FI deve ser atualizado em conformidade.

Recomendam-se as seguintes alterações à informação do medicamento de medicamentos que contenham a substância ativa fentanilo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

### **Resumo das Características do Medicamento**

Alteração solicitada ao RCM de fentanilo sistemas transdérmicos:

Secção 4.5

*Medicamentos de ação central/ depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool e fármacos narcóticos depressores do SNC*

A utilização concomitante de < medicamento > com outros depressores do sistema nervoso central (incluindo benzodiazepinas e outros sedativos/hipnóticos, opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, tranquilizantes, anti-histamínicos sedativos, álcool e fármacos narcóticos depressores do SNC), e relaxantes do músculo esquelético e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte.

Alteração solicitada ao RCM de fentanilo solução injetável:

- Secção 4.4

*Dependência de drogas e potencial para abuso*

### **Tolerância e perturbação do uso de opioides (abuso e dependência)**

Tolerância, dependência física, e dependência psicológica podem ser desenvolvidas com a administração repetida de opioides. ~~Os riscos são aumentados em doentes com antecedentes pessoais de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool).~~

**A utilização repetida de opioides pode levar a Perturbação por uso de opioides (AUO). O abuso ou a utilização incorreta intencional de opioides pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O**

**risco de desenvolver AUO é aumentado em doentes com antecedentes pessoais ou familiares (pais ou irmãos) de perturbações pelo uso de substâncias (incluindo perturbação por consumo de álcool), em utilizadores atuais de tabaco ou em doentes com antecedentes pessoais de outras perturbações da saúde mental (ex. depressão grave, ansiedade e perturbações da personalidade).**

- Secção 4.5

Os TAIM devem adicionar **gabapentinoides (gabapentina e pregabalina)** à advertência existente sobre fármacos que podem potenciar a depressão respiratória por opioides na secção de interação, por ex.:

“Os fármacos como os barbitúricos, benzodiazepinas ou fármacos relacionados, neurolépticos, anestésicos gerais, **gabapentinoides (gabapentina e pregabalina)** e outros depressores não seletivos do SNC (ex., álcool) podem potenciar a depressão respiratória por opioides.”

### **Folheto Informativo**

Alteração solicitada ao FI de fentanilo sistemas transdérmicos:

- Secção 2. O que precisa de saber antes de utilizar < medicamento >

Em particular, fale com o seu médico ou farmacêutico se está a tomar:

- Certos medicamentos para a dor, como outros opioides para a dor (como buprenorfina, nalbufina ou pentazocina) **e alguns analgésicos para a nevralgia (gabapentina e pregabalina).**
- Secção 3 Como utilizar < medicamento >

No caso da sua dor agravar

- **Se a sua dor se agravar repentinamente após colocar o seu último sistema transdérmico, deve verificar o seu sistema transdérmico. Se tiver deixado de aderir bem ou se tiver caído, deve substituir o sistema transdérmico (ver também secção Se o sistema transdérmico cair)**
- Se a sua dor agravar **ao longo do tempo** enquanto está a utilizar estes sistemas transdérmicos, o seu médico poderá tentar um sistema transdérmico com uma dosagem mais alta ou dar-lhe analgésicos adicionais (ou ambos).
- Se o aumento da dosagem do sistema transdérmico não ajudar a diminuir a dor, o seu médico pode decidir parar a utilização dos sistemas transdérmicos.

Alteração solicitada ao FI de medicamentos com fentanilo solução injetável:

- Secção 2. O que precisa de saber antes de utilizar [medicamento com fentanilo solução injetável]

Advertências e precauções

Remover esta advertência (ou advertência semelhante) se existir:

~~Informe o seu médico se alguma vez abusou ou foi dependente de opioides, álcool, medicamentos prescritos ou drogas ilegais.~~

Remover esta advertência (ou advertência semelhante) se existir: ~~A utilização repetida do medicamento pode tornar o medicamento menos eficaz (pode habituar-se ao medicamento) ou pode ficar dependente do medicamento.~~

Informe o seu médico antes de utilizar [medicamento com fentanilo solução injetável] se:

[...]

- Alguma vez abusou ou foi dependente do álcool, medicamentos prescritos ou drogas ilegais ('adição'), ou alguém na sua família.

- É fumador.

- Alguma vez sofreu problemas com o seu humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou foi tratado por um psiquiatra para outra doença mental.

[...]

A utilização repetida e a longo prazo de opioides para a dor pode tornar o medicamento menos eficaz (pode habituar-se ao medicamento). Também pode levar à dependência e ao abuso, o que pode resultar numa sobredosagem potencialmente fatal. Se tem receio de se tornar dependente de [medicamento com fentanilo], é importante consultar o seu médico.

Em particular, fale com o seu médico ou farmacêutico se está a tomar:

- Alguns analgésicos para a nevralgia (gabapentina e pregabalina).

**Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de dezembro de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	31 de janeiro de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	31 de março de 2022