

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 o fentanilo (adesivos transdérmicos, solução injetável - medicamento autorizado apenas a nível nacional), as conclusões científicas são as seguintes:

Relativamente aos adesivos transdérmicos de fentanilo, verificou-se uma tendência crescente das taxas de notificação de casos de abuso/utilização indevida e dependência ao longo dos últimos sete anos no EEE. No período do presente RPS, a taxa de notificação de casos no EEE não aumentou mais, mas também não diminuiu, em comparação com o intervalo de 1 ano anterior. Para conseguir um declínio da tendência das taxas de notificação, considera-se necessário adotar novas medidas de minimização do risco, com vista a fomentar uma maior sensibilização para e o reconhecimento do risco de distúrbio de utilização de opioides. Relativamente ao risco de utilização e ingestão accidental, é necessária uma atualização da rotulagem. Foram notificados 10 casos relevantes de bebés com um resultado fatal nos últimos 5 anos. No entanto, a exposição accidental/sobredosagem accidental não ocorre exclusivamente em crianças, mas também em adultos. Foram também notificados casos fatais devido a exposição accidental em adultos. Por exemplo, os idosos também podem estar particularmente em risco. Por conseguinte, o PRAC recomenda a inclusão de uma advertência na embalagem exterior (e no acondicionamento primário) relativamente à utilização e à ingestão accidentais.

Relativamente às recomendações aos prescritores (secções 4.2 e 4.4 do RCM), na prática médica existe um consenso sobre a necessidade de estabelecer objetivos de tratamento e um plano de descontinuação do tratamento, bem como de educar os doentes sobre o risco e os sinais de distúrbio de utilização de opioides antes e durante o tratamento (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). É necessário proceder a uma reavaliação regular durante o tratamento com opioides, tendo em conta as potenciais alterações na relação B/R ao nível do doente ao longo do tempo. Para fomentar a sensibilização entre os doentes e os prestadores de cuidados, o folheto informativo do doente foi atualizado com os sinais de distúrbio de utilização de opioides, com base nos critérios do DSM-5 para distúrbios por utilização de substâncias. Propõe-se uma atualização da secção 4.8 do RCM para a tornar consentânea com as informações de segurança atualizadas na secção 4.4. Embora a dependência e a tolerância já estejam descritas na tabela de reações adversas na secção 4.8, estes termos também devem ser incluídos na própria tabela com a frequência «desconhecida». O FI deve ser atualizado em conformidade.

Todos os titulares de AIM de adesivos transdérmicos de fentanilo devem atualizar as secções 4.2, 4.4 e 4.8 do RCM e as secções relacionadas do FI para minimizar ainda mais o risco de distúrbio de utilização de opioides. Se ainda não estiver implementada, os titulares de AIM devem implementar as condições de conservação segura na informação do medicamento dos adesivos transdérmicos de fentanilo, de acordo com a informação do medicamento de Durogesic.

Os dados globais (incluindo, pelo menos, dois casos com uma relação causal razoável, possível, com uma sobredosagem de fentanilo) são suficientes para sustentar uma relação entre a leucoencefalopatia tóxica e a sobredosagem de fentanilo. Foram sugeridos possíveis mecanismos subjacentes, que necessitam, no entanto, de ser mais bem elucidados. Para todos os medicamentos abrangidos por esta PSUSA, o PRAC recomenda a alteração da secção 4.9 do RCM. O FI deve ser atualizado em conformidade.

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 ao fentanilo (adesivos transdérmicos, solução injetável - medicamento autorizado apenas a nível nacional), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) fentanilo (adesivos transdérmicos, solução injetável - medicamento autorizado apenas a nível nacional) 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 (adesivos transdérmicos, solução injetável - medicamento autorizado apenas a nível nacional) 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~~)

Adesivos transdérmicos de fentanilo (todos os titulares de AIM):

Resumo das características do medicamento

- Secção 4.2

Deve ser acrescentada a redação seguinte acerca da duração e dos objetivos do tratamento. Como orientação para o FI de Durogesic e dos FI semelhantes de outros adesivos transdérmicos de fentanilo, esta redação deve ser incluída antes da previamente existente relativa à descontinuação:

Duração e objetivos do tratamento

Antes de iniciar o tratamento com <adesivo transdérmico de fentanilo>, deve ser acordada, em conjunto com o doente, uma estratégia de tratamento que inclua a duração e os objetivos do tratamento, bem como um plano para o fim do tratamento, de acordo com as diretrizes para o tratamento da dor. Durante o tratamento, deve existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação do tratamento e ajustar as dosagens, se necessário. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão de doença subjacente (ver secção 4.4).

Descontinuação de <adesivo transdérmico de fentanilo>

<.....>

- Secção 4.4

Caso ainda não tenha sido implementada, acrescentar a redação seguinte relativamente às condições de conservação:

Devido aos riscos, incluindo os resultados fatais, associados à ingestão acidental, à utilização incorreta e ao abuso, os doentes e os seus prestadores de cuidados devem ser aconselhados a manter <adesivo transdérmico de fentanilo> num local seguro e não acessível a terceiros.

Efeitos e tolerância do tratamento a longo prazo

*Em todos os doentes, pode desenvolver-se tolerância aos efeitos analgésicos, hiperalgesia, dependência física e dependência psicológica após a administração repetida de opioides, ao mesmo tempo que é desenvolvida tolerância incompleta para alguns efeitos secundários, como a obstipação induzida por opioides. Em particular em doentes com dor crónica não oncológica, foi notificado que estes podem não apresentar uma melhoria significativa da intensidade da dor com base no tratamento opioide contínuo a longo prazo. **Durante o tratamento, deve existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento (ver secção 4.2).** Recomenda-se reavaliar a adequação do uso contínuado de DUROGESIC regularmente no momento das renovações de prescrição em doentes. Quando se decide que não existe benefício na continuação, deve aplicar-se uma titulação descendente gradual para tratar os sintomas de abstinência.*

Não descontinuar abruptamente <adesivo transdérmico de fentanilo> num doente fisicamente dependente de opioides. A síndrome de abstinência do medicamento pode ocorrer após a interrupção

abrupta da terapêutica ou a redução da dose.

Foi notificado que a redução rápida de <adesivo transdérmico de fentanilo> num doente fisicamente dependente de opioides pode levar a sintomas de privação graves e a dor não controlada (ver secções 4.2 e 4.8). Quando um doente já não necessita da terapêutica, é aconselhável reduzir gradualmente a dose para minimizar os sintomas de abstinência. A redução gradual de uma dose elevada pode demorar semanas a meses.

A síndrome de abstinência do fármaco opioide caracteriza-se por alguns ou por todos os sintomas seguintes: agitação, lacrimação, rinorreia, bocejos, transpiração, arrepios, mialgia, midriase e palpações. Podem também desenvolver-se outros sintomas, incluindo irritabilidade, agitação, ansiedade, hipercinesia, tremores, fraqueza, insónias, anorexia, cólicas abdominais, náuseas, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial, aumento da frequência respiratória ou da frequência cardíaca.

Distúrbio de utilização de opioides (abuso e dependência)

O uso repetido de <nome do medicamento> pode levar ao distúrbio de utilização de opioides. **Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de distúrbio de utilização de opioides.** O abuso ou a utilização inadequada intencional de DUROGESIC pode provocar sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolvimento de distúrbio de utilização de opioides é maior em doentes com historial pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de distúrbios de utilização de substâncias (incluindo distúrbio de consumo de álcool), em consumidores habituais de tabaco ou em doentes com historial pessoal de outros problemas de saúde mental (por exemplo, depressão maior, ansiedade e perturbação da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com <adesivo transdérmico de fentanilo> e durante o tratamento, devem ser acordados com o doente os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação (ver secção 4.2). Antes e durante o tratamento, o doente também deve ser informado dos riscos e sinais de distúrbio de utilização de opioides. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.

Os doentes tratados com medicamentos opioides devem ser monitorizados quanto a sinais de distúrbios de utilização de opioides, tais como comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, pedidos demasiado precoces de recargas), especialmente em doentes com risco aumentado. Isto inclui a revisão de opioides e medicamentos psicoativos concomitantes (como as benzodiazepinas). Em doentes com sinais e sintomas de distúrbio de utilização de opioides, deve ser ponderada a consulta com um especialista em toxicodependência. Caso ocorra descontinuação do opioide (ver secção 4.4).

- Secção 4.8

A **tolerância ao medicamento** e a **dependência** devem ser incluídas na tabela de resumo das reações adversas. Estes termos devem ser introduzidos na CSO «Perturbações gerais» e «Alterações no local de administração» e na CSO «Perturbações do foro psiquiátrico», respetivamente, devendo ser atribuída a frequência de ocorrência como «desconhecida».

A descrição destas reações adversas nesta tabela deve ser alterada do seguinte modo:

~~Pode desenvolver-se tolerância, dependência física e dependência psicológica com o uso repetido de DUROGESIC (ver secção 4.4).~~

Tolerância

Pode desenvolver-se tolerância com o uso repetido.

Toxicodependência

A utilização repetida do <adesivo transdérmico de fentanilo> pode provocar dependência do medicamento, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência do medicamento pode variar em função dos fatores de risco individuais do doente, da dosagem e da duração do tratamento com opioides (ver secção 4.4).

- **Secção 4.9**

Sintomas e sinais

<....>

As manifestações da sobredosagem de fentanilo são uma extensão dos seus efeitos farmacológicos, sendo a depressão respiratória o efeito mais grave. **Foi também observada leucoencefalopatia tóxica com sobredosagem de fentanilo.**

Folheto Informativo

- Secção 2 do FI – O que precisa de saber antes de tomar/utilizar <adesivo transdérmico de fentanilo>

Deve ser adicionada a seguinte redação à advertência (caixa) (se ainda não implementada):

Advertências e precauções

- **Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo – ver secção 5 para mais informações.**

A redação seguinte existente deve ser eliminada (se estiver presente):

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento se alguma das situações seguintes se aplicar a si – o seu médico poderá ter de o observar mais atentamente se:

- (...)
 - ~~Tem historial pessoal ou familiar de abuso ou dependência de álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas ilegais («dependência»).~~
 - ~~É fumador.~~
 - ~~Já teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou já foi tratado por um psiquiatra para outras doenças do fôro mental.~~
- (...)

A redação existente deve ser eliminada (se existir):

Efeitos secundários e adesivo transdérmico de fentanilo

A utilização repetida e a longo prazo dos adesivos pode tornar o medicamento menos eficaz (desenvolve habituação ao adesivo ou pode tornar-se mais sensível à dor), ou pode tornar-se dependente do medicamento. O aumento da dose dos seus adesivos pode ajudar a reduzir ainda mais a sua dor durante algum tempo, mas também pode ser prejudicial. Se se aperceber de que o seu medicamento se está a tornar menos eficaz, fale com o seu médico. O seu médico irá decidir se é melhor para si aumentar a dose ou diminuir gradualmente a sua utilização de DUROGESIC. Além disso, se tiver receio de poder vir a tornar-se dependente, pode consultar o seu médico sobre este assunto.

Devem ser incluídas novas redações relacionadas com tolerância, distúrbio de utilização de opioides e sobredosagens acidentais, conforme descrito abaixo (deve permanecer parte da redação existente). No presente documento, as novas advertências relacionadas com a tolerância e os distúrbios de utilização de opioides a serem incluídas na secção 2 do FI devem preceder o parágrafo sobre «Sintomas de abstinência quando deixar de aplicar <adesivo transdérmico de fentanilo>», se aplicável. Pelo menos o parágrafo deve preceder a secção do FI relativa a «Outros medicamentos e <adesivo transdérmico de fentanilo>». A advertência deve ler-se do seguinte modo:

Utilização e tolerância a longo prazo

Este medicamento contém fentanilo, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides pode provocar a diminuição da eficácia do medicamento (pode desenvolver habituação ao medicamento, também designada por tolerância ao medicamento). Poderá ainda tornar-se mais sensível à dor durante a utilização de <adesivo transdérmico de fentanilo>. Também designada por hiperalgesia. O aumento da dose dos seus adesivos pode ajudar a reduzir ainda mais a sua dor durante algum tempo, mas também pode ser prejudicial. Se se aperceber de que o seu medicamento se está a tornar menos eficaz, fale com o seu médico. O seu médico irá decidir se é melhor para si aumentar a dose ou diminuir gradualmente a sua utilização de <adesivo transdérmico de fentanilo>.

Dependência e adição

A utilização repetida de <nome do medicamento> pode também levar à dependência, ao abuso e à adição, o que pode provocar uma sobredosagem potencialmente fatal. O risco destes efeitos secundários pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração de utilização mais longa. A dependência ou adição podem fazê-lo sentir que já não controla a quantidade de medicamento que necessita de utilizar ou a frequência com que precisa de utilizar. Poderá sentir que necessita de continuar a utilizar o seu medicamento, mesmo quando este não ajuda a aliviar a sua dor.

O risco de se tornar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Poderá apresentar um risco maior de se tornar dependente ou viciado em <adesivo transdérmico de fentanilo> se:

- Tem historial pessoal ou familiar de abuso ou dependência de álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas ilegais («dependência»).
- É fumador.
- Já teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou já foi tratado por um psiquiatra para outras doenças do foro mental.

Se aperceber de algum dos sinais seguintes durante a utilização de <adesivo transdérmico de fentanilo>, pode ser um sinal de que se tornou dependente ou viciado.

- Necessita de utilizar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico
- Necessita de utilizar mais do que a dose recomendada
- Está a utilizar o medicamento por outros motivos que não os prescritos, por exemplo, «manter a calma» ou «ajudá-lo a dormir»
- Fez tentativas repetidas e sem êxito para deixar de utilizar ou para controlar a utilização deste medicamento
- Quando para de tomar o medicamento, se sente indisposto e se sente melhor quando volta a utilizar o medicamento («efeitos de abstinência»)

Se detetar qualquer um destes sinais, fale com o seu médico para discutir a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é adequado parar e como parar com segurança.

- **Secção 3 do FI. Como utilizar <adesivo transdérmico de fentanilo>**

Antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento, o seu médico também discutirá consigo o que pode esperar da utilização de <adesivo transdérmico de fentanilo>, quando e durante quanto tempo deve tomá-lo, quando contactar o seu médico e quando deve interrompê-lo (ver também secção 2, sintomas de abstinência quando parar <adesivo transdérmico de fentanilo>).

- **Secção 4 do FI. Efeitos secundários possíveis**

Adicionar a reação adversa **dependência** com a frequência «desconhecida» à lista de reações adversas do modo seguinte:

- **Pode tornar-se dependente de <adesivo transdérmico de fentanilo> (ver secção 2).**

A redação atual da lista de reações adversas deve ser ligeiramente alterada:

A utilização repetida dos adesivos pode tornar o medicamento menos eficaz (pode desenvolver habituação ao mesmo ou tornar-se mais sensível à dor), ou pode tornar-se dependente do medicamento.

Além disso, o parágrafo relativo à sobredosagem deve ser atualizado:

Uma sobredosagem pode provocar:

<....>

Entre os sinais de sobredosagem incluem-se dificuldades respiratórias ou respiração superficial, cansaço, sonolência extrema, incapacidade de pensar claramente, de andar ou de falar normalmente e sensação de desmaio, tonturas ou confusão. Uma sobredosagem pode causar igualmente uma disfunção cerebral denominada leucoencefalopatia tóxica.

- **Secção 5 do FI. Onde deve conservar os adesivos**

Caso a redação abaixo não tenha sido implementada, incluir a condição de conservação seguinte:

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo. Pode causar danos graves e ser fatal para as pessoas que possam tomar este medicamento de forma accidental ou intencional quando não lhes tenha sido receitado.

Rotulagem da embalagem exterior

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM EXTERIOR

Deve ser acrescentada a seguinte advertência (local e apresentação a acordar com as autoridades nacionais competentes):

A utilização ou ingestão accidental pode ser fatal

Rotulagem do acondicionamento primário

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Se o espaço o permitir, deve ser acrescentada a advertência seguinte:

A utilização ou ingestão accidental pode ser fatal

Solução injetável de fentanilo (todos os titulares de AIM):

- Secção 4.9 do RCM

Deve ser adicionado o sintoma de sobredosagem seguinte:

Foi observada leucoencefalopatia tóxica com sobredosagem de fentanilo.

- Secção 2 do FI. O que precisa de saber antes de utilizar <solução injetável de fentanilo>

Advertências e precauções

Eliminar o termo a longo prazo, de acordo com a redação do RCM:

A utilização repetida de analgésicos opioides ~~a longo prazo~~ pode provocar a diminuição da eficácia do medicamento (o doente desenvolve habituação ao medicamento). Pode também levar à dependência e ao abuso, o que pode provocar sobredosagem potencialmente fatal. Se tiver receio de poder tornar-se dependente de [medicamento que contém fentanilo], é importante que consulte o seu médico.

- Secção 3 do FI. Como tomar <solução injetável de fentanilo>

Deve ser adicionado o sintoma de sobredosagem seguinte (e o seu significado):

Uma disfunção cerebral (denominada leucoencefalopatia tóxica)

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 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	30 de janeiro de 2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	30 de março de 2023