

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Conclusões científicas

Antecedentes

Durogesic adesivo transdérmico contém fentanilo, que é um potente analgésico opioide sintético, pertencente aos derivados da piperidina. Pensa-se que a ação analgésica do fentanilo é mediada principalmente por recetores opióides μ .

Os adesivos transdérmicos foram desenvolvidos como uma opção de tratamento parentérico não invasiva para evitar o mecanismo de primeira passagem e atingir uma libertação e níveis plasmáticos constantes. O fentanilo possui solubilidade lipídica e potência elevadas, que o tornam adequado para administração transdérmica. Estão disponíveis 5 dosagens diferentes do adesivo: 12, 25, 50, 75 e 100 $\mu\text{g/h}$. A dosagem do adesivo mais baixa disponível é de 12,5 $\mu\text{g/h}$, que é designada como 12 $\mu\text{g/h}$ para a distinguir de uma dosagem de 125 $\mu\text{g/h}$ que pode ser prescrita utilizando vários adesivos.

O fentanilo é comercializado como anestésico I.V. desde a década de 1960. Durogesic (fentanilo) adesivos transdérmicos está registado a nível nacional nos seguintes 24 países do Espaço Económico Europeu (EEE): Alemanha, Áustria, Bélgica, Chipre, Croácia, Dinamarca, Eslovénia, Espanha, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Islândia, Itália, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa e Suécia.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros quanto à autorização de Durogesic e nomes associados, a Comissão Europeia (CE) notificou a Agência Europeia de Medicamentos relativamente a um procedimento oficial de arbitragem nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) autorizados para o medicamento supracitado e, assim, harmonizar os RCM em toda a UE.

O âmbito deste procedimento está limitado a Durogesic adesivos transdérmicos.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Resumo das Características do Medicamento (RCM)

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

De acordo com a norma orientadora da EMA sobre o desenvolvimento clínico de medicamentos destinados ao tratamento da dor (*Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment of Pain*) (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) e a diretriz da OMS sobre o alívio da dor oncológica (*Guideline on Cancer Pain Relief*), a intensidade da dor pode ser classificada como ligeira, moderada e intensa. Dado que o termo «dor intratável» não se encontra adequadamente definido, foi substituído por «intensa», que capta a essência do termo «intratável».

A eficácia de Durogesic foi demonstrada em seis estudos em adultos com dor não oncológica, dos quais cinco foram sem ocultação e três não tiveram um braço comparador. Os indivíduos ($n = 1667$) incluídos tinham dor lombar crónica, osteoartrite ou artrite reumatoide ou dor de origem não especificada. Os estudos tiveram uma duração que variou entre 28 dias e 13 meses.

O uso de adesivos de fentanilo está bem estabelecido conforme refletido pela grande base de dados, em situações de dor quer oncológica quer não oncológica intensa (p. ex., em cenários tais como queimaduras graves ou lesões pós-traumáticas). Por conseguinte, o CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de fornecer uma redação abrangente comum das indicações, sem diferenciação explícita entre dor oncológica e não oncológica. O esquema de tratamento previsto é restringido ao tratamento opioide contínuo e prolongado da dor crónica intensa.

Indicação pediátrica

Como descrito no Relatório Público de Avaliação de outubro de 2007 relativamente aos dados pediátricos, o tratamento prolongado da dor crónica intensa em crianças a partir dos 2 anos de idade que estejam a receber terapia opioide está indicado na secção 4.1 do RCM harmonizado proposto e também está presente na maioria dos RCM. A redação proposta foi desenvolvida para ficar em linha com as populações avaliadas nos estudos clínicos e para manter o alinhamento entre as indicações para doentes adultos e pediátricos.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Por motivos de segurança, a adição do texto de que deve ser utilizada a menor dose eficaz foi incluída nesta subsecção. A informação fornecida na secção 4.2 é parcialmente apresentada em até três tabelas e só se destina a ser usada para converter de outros opioides para Durogesic e não vice-versa:

Tabela 1 - Conversão de potência equianalgésica: devido a diferenças na potência relativa de vários analgésicos opioides, é necessária orientação relativa às doses equianalgésicas de vários medicamentos. A tabela 1 inicialmente proposta foi simplificada a pedido do CHMP, na qual os fatores de conversão de um medicamento para morfina oral já são fornecidos, com a intenção de reduzir o risco de erros na conversão de outros opioides para morfina oral, devido a menos cálculos.

Tabela 2: concebida para doentes adultos que têm uma necessidade de rotação ou conversão de outro regime opioide (proporção de conversão de morfina oral para fentanilo transdérmico aproximadamente igual a 150:1).

Tabela 3: foi proposta em 1996 uma tabela de conversão alternativa de morfina oral para fentanilo sistema terapêutico transdérmico (STT), com base nos dados de um estudo clínico do fentanilo STT em indivíduos tolerantes a regimes estáveis de morfina de libertação sustentada (LS), por Donner et al. (1996)¹.

Doentes sem tratamento prévio com opioides

Embora a experiência clínica seja limitada com Durogesic em doentes sem tratamento prévio com opioides e, em geral, a via transdérmica não seja recomendada em doentes sem tratamento prévio com opioides, o titular da AIM reconhece que, em circunstâncias clínicas excecionais, pode ser considerado o adesivo de fentanilo de 12 µg/h, quando não se considerar apropriado começar o tratamento com opioides orais. Nesses casos, foi adicionado como advertência o potencial para hipoventilação que constitui risco de vida.

Populações especiais

Os idosos ou os doentes com insuficiência renal ou hepática devem ser observados de perto e, se necessário, devem ser efetuadas reduções da dose. Em idosos ou doentes com insuficiência renal ou hepática sem tratamento prévio com opioides, poderão existir situações em que é necessário e apropriado o início do tratamento opioide com uma formulação transdérmica (p. ex., em casos de dificuldades em engolir). Nesses casos, os benefícios do tratamento em causa devem ser superiores aos riscos (depressão do sistema nervoso central e depressão respiratória).

População pediátrica

¹ Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. (1996). Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. Pain. 1996; 64(3): 527-534.

As crianças com idades iguais ou superiores a 16 anos seguem a posologia dos adultos e, para crianças com 2-16 anos, foi fornecida uma tabela com dosagens recomendadas de Durogesic para doentes pediátricos com base na dose oral diária de morfina.

- Ajuste da dose e terapêutica de manutenção

Dado que não estão disponíveis dados farmacocinéticos (FC) para sustentar a segurança da substituição dos adesivos em intervalos de 48 horas, o titular da AIM não recomenda intervalos entre as doses inferiores a 72 horas. A substituição do adesivo antes das 72 horas poderá resultar em concentrações séricas de fentanilo aumentadas, o que poderá aumentar o risco de acontecimentos adversos. O titular da AIM clarificou que só na primeira aplicação é que um adesivo pode ser substituído após 48 horas quando a analgesia é insuficiente. Além disso, a substituição precoce do adesivo só é aconselhada no caso raro de um problema com a respetiva adesão. Nesse caso, é recomendado que o doente seja monitorizado de perto relativamente a concentrações séricas aumentadas.

Secção 4.3 – Contraindicações

Foram incluídas no RCM harmonizado contraindicações relativas a depressão respiratória grave, hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e ao uso na dor aguda ou pós-operatória.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Foram efetuadas revisões das secções sobre o uso em doentes sem tratamento prévio com opioides ou não tolerantes aos opioides e sobre o uso com febre ou com a aplicação de calor externo. Além disso, as frases de advertência sobre a intermutabilidade foram eliminadas, pois é necessário seguir as orientações locais relativas à distribuição dos adesivos de fentanilo, que poderão diferir entre os Estados-Membros.

Outras advertências incluídas na secção 4.4 são: doença pulmonar crónica, dependência de drogas e potencial para abuso, sistema nervoso central, incluindo pressão intracraniana aumentada, doença cardíaca, hipotensão, insuficiência hepática, insuficiência renal, depressão respiratória, síndrome serotoninérgica, exposição acidental por transferência de um adesivo, uso em doentes idosos, trato gastrointestinal, população pediátrica, aleitamento e doentes com miastenia grave. Foi incluída uma advertência para doentes com insuficiência renal de que é necessária uma observação cuidadosa relativamente a sinais de toxicidade do fentanilo (e, se necessário, a redução da dose), pois a farmacocinética do fentanilo não foi avaliada nesta população de doentes.

Relativamente às interações com inibidores da CYP3A4, embora o uso concomitante com Durogesic não seja recomendado, em casos onde os benefícios sejam superiores ao risco acrescido de efeitos adversos, um período de *washout* de 2 dias antes da aplicação do primeiro adesivo de Durogesic foi considerado suficiente na maioria dos casos. Contudo, foi adicionada uma advertência de que seria necessário mais tempo para os inibidores da CYP3A4 com uma semivida prolongada (tal como a amiodarona) ou para os inibidores da CYP3A4 com inibição dependente do tempo ou baseada no mecanismo (tais como eritromicina, nicardipina, idelalisib, ritonavir) e que a informação do medicamento do inibidor da CYP3A4 deve ser consultada relativamente à semivida e à duração do efeito inibitório antes de aplicar o primeiro adesivo de Durogesic.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações relacionadas com a farmacodinâmica propostas foram aprovadas nas partilhas do trabalho do RPS em 2010 e 2015. Nomeadamente: interações relacionadas com a farmacodinâmica

com medicamentos de ação central e o álcool, inibidores da monoaminoxidase, medicamentos serotoninérgicos e uso concomitante de opioides agonistas/antagonistas mistos, bem como interações relacionadas com a farmacocinética com inibidores da CYP3A4 e indutores da CYP3A4.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

Dado que se sabe que a passagem placentária do fentanilo ocorre nas gravidezes humanas e o potencial risco para os seres humanos é desconhecido, foi incluída uma frase de advertência de que o Durogesic não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que claramente necessário. A redação proposta para o aleitamento/amamentação que foi acordada para os adesivos transdérmicos que contêm fentanilo durante dois procedimentos de partilha do trabalho do RPS foi aprovada pelo CHMP. A redação da subsecção «Fertilidade» foi alterada para garantir a consistência entre os diferentes medicamentos que contêm fentanilo.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A redação desta secção foi alterada de acordo com a partilha do trabalho do RPS (2010), de que o Durogesic poderá diminuir a capacidade mental e/ou física necessária para a realização de tarefas potencialmente perigosas, tais como conduzir ou operar máquinas.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O titular da AIM resumiu as reações adversas mais frequentemente notificadas nesta secção com base nos dados de segurança agrupados derivados de 11 ensaios clínicos com um total de 1 854 participantes adultos e pediátricos. A lista proposta das reações adversas mais frequentemente notificadas a partir dos dados de segurança agrupados foi considerada aceitável, com uma pequena alteração para melhorar a legibilidade.

Foi proposta uma tabela com reações adversas dos dados de ensaios clínicos e pós-comercialização para indivíduos adultos e pediátricos conjuntamente, em linha com a atual tabela de reações adversas no perfil de segurança central (*Core Safety Profile – CSP*). Dado que não existem diferenças acentuadas no perfil de segurança de indivíduos adultos e pediátricos, a decisão do titular da AIM de não incluir uma tabela separada foi considerada aceitável. As diferenças substanciais entre os RCM relativamente às frequências atribuídas a reações adversas individuais foram discutidas e resolvidas.

A redação relativa à tolerância e dependência, aos sintomas de abstinência de opioides e à síndrome de abstinência neonatal segue exatamente o texto incluído no CSP e é considerada aceitável. Dado que o texto relativo ao potencial risco de síndrome serotoninérgica foi incluído nas secções 4.4 e 4.5 do RCM harmonizado, a secção 4.8 do RCM harmonizado também foi atualizada com uma frase de que foram notificados casos de síndrome serotoninérgica quando medicamentos que contêm fentanilo foram administrados concomitantemente com medicamentos fortemente serotoninérgicos.

Secção 4.9 – Sobredosagem

A sobredosagem de um opioide como o fentanilo pode levar a hipotensão persistente devido a vasodilatação periférica. A vasodilatação é eficazmente revertida pela naloxona. Em caso de persistência da hipotensão após a administração de naloxona, é recomendado considerar cuidados médicos padrão para hipovolemia, incluindo controlo de fluidos.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

Os resultados de todos os estudos farmacodinâmicos ou de eficácia realizados em doentes pediátricos foram incluídos nesta secção e o número de doentes pediátricos foi colocado de acordo com as outras secções do RCM harmonizado. A informação relacionada com estudos na indicação da dor pós-

operatória em indivíduos sem tratamento prévio com opioides não foi mantida, pois não faz parte das indicações de Durogesic.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

Os textos das subsecções absorção, distribuição, biotransformação e excreção são considerados aceitáveis. O novo subtítulo relativo a linearidade/não linearidade é justificado por dados adequados e também considerado aceitável. No que respeita a «Populações especiais», o texto baseado nos dados é justificado e foi considerado aceitável com algumas alterações.

Secção 5.3 - Dados de segurança pré-clínica

A redação relativa a esta subsecção foi alterada em linha com a informação disponível para assegurar a consistência entre os diferentes medicamentos que contêm fentanilo.

Folheto Informativo (FI)

O FI foi harmonizado tendo em consideração todas as revisões do RCM que são relevantes para o FI.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o Comité considerou a arbitragem nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE relativa ao medicamento Durogesic adesivos transdérmicos;
- o Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Durogesic e nomes associados, bem como nas secções remanescentes do RCM, rotulagem e folheto informativo;
- o Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM para sustentar a harmonização proposta da informação do medicamento;
- o Comité concordou com um resumo das características do medicamento, uma rotulagem e um folheto informativo harmonizados para Durogesic e nomes associados;

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e os folhetos informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para Durogesic e nomes associados.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício de Durogesic e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas da informação do medicamento.