

ANEXO I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

- Síndrome de abstinência:

Ocorreram 54 casos de arrepios com Effentora/Actiq, incluindo 36 síndromes de abstinência comunicadas simultaneamente; 26 notificações de pirexia (20 para o Actiq) e em alguns destes casos (número não especificado) foram simultaneamente comunicadas síndromes de abstinência; 93 casos de tremores e 54 abstinências comunicadas simultaneamente; 83 casos de insónias e 37 abstinências comunicadas simultaneamente e 46 casos de agitação e 20 síndromes de abstinência comunicadas simultaneamente. Com o Instanyl, houve 12 casos de síndrome de abstinência. Com o Pecfent foram comunicados 2 casos e com o Abstral 3 casos.

Naqueles medicamentos nos quais a síndrome de abstinência não se encontra ainda listada, a mesma deverá ser adicionada como reação adversa na secção 4.8 da informação do medicamento com uma frequência desconhecida. Para além disso, devem ser acrescentadas recomendações na secção 4.2 do RCM para suspender o tratamento se o doente já não tiver episódios de dor disruptiva e para monitorizar cuidadosamente os doentes, caso seja necessário suspender toda a terapêutica opioide, de modo a controlar o risco de efeitos de abstinência abruptos. Deve incluir-se ainda uma advertência na secção 4.5 do RCM em relação à utilização concomitante de agonistas/antagonistas opioides parciais (p. ex. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) que possam induzir sintomas de abstinência nos doentes com dependência de opioides.

- Pirexia:

A pirexia já se encontra listada para o Instanyl, Pecfent e Breakyl. Houve 65 relatos de pirexia com o Effentora/Actiq.

Naqueles medicamentos nos quais não se encontra ainda listada, a pirexia deverá ser adicionada como reação adversa na secção 4.8 da informação do medicamento com uma frequência desconhecida.

- Insónias:

As insónias já se encontram listadas para o Effentora, Instanyl, Breakyl e Abstral. Ocorreram 83 casos e 37 casos de sintomas de abstinência comunicados simultaneamente para o Effentora/Actiq.

As insónias deverão ser adicionadas como reação adversa na secção 4.8 do RCM com uma frequência desconhecida para aqueles medicamentos nos quais as mesmas não estão ainda listadas.

- Amamentação:

Os dados relativos à utilização de fentanilo em mulheres a amamentar é limitada. O fentanilo está presente no leite materno (6,4 µg/l) após a administração transcutânea (sistema transdérmico, 100 µg/h) e após a administração transdérmica; contudo, a concentração de fentanilo no leite materno é desconhecida mais de 24 horas após a administração. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em relação ao leite materno após a exposição de fentanilo por via transmucosa. Por conseguinte, sem a existência de dados sobre a farmacocinética de transferência do fentanilo para o leite materno após exposição ao fentanilo por via transmucosa, o período de eliminação necessário para abstenção da amamentação após a administração destes medicamentos não pode ser determinada com exatidão.

Tendo em conta o perfil farmacológico do fentanilo, com risco de sedação e de depressão respiratória para o recém-nascido, em caso de exposição através do leite materno, foi acordado aumentar a duração do período de eliminação atualmente recomendado de 48 horas, com base numa semivida plasmática efetiva de 3-7 h, para 5 dias na secção 4.6 do RCM, com base numa semivida terminal de 22 horas e no facto de se esperar que o fentanilo seja eliminado do plasma no período de 5 dias.

- Miose:

Com base na evidência disponível na literatura, a miose é um efeito bem estabelecido e bem

conhecido de todos os μ -opioides. Cumulativamente, ocorreram 16 casos de miose que foram comunicados com Effentora, 2 casos com Pecfent e um caso com Abstral. Com base nesta evidência, recomenda-se que a miose seja listada na secção 5.1 do RCM como efeito farmacológico secundário. Os titulares das AIMs devem continuar a monitorizar este sinal.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis respeitantes ao fentanilo (administração por via transmucosa), o PRAC considerou que se justificavam as alterações da informação do medicamento.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao fentanilo, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo fentanilo é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado.

Anexo II

**Alterações dos termos da Informação do Medicamento dos medicamentos autorizados por
meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.2

O texto seguinte deve ser acrescentado ou substituído, conforme adequado:

[...]

«Descontinuação da terapêutica

[Nome comercial] deve ser descontinuado de imediato se o doente deixar de sofrer de episódios dolorosos disruptivos. O tratamento para a dor lombar persistente deve ser mantido conforme prescrito.

Se for necessário descontinuar toda a terapêutica com opiáceos, o doente deve ser atentamente seguido pelo médico, para controlar o risco de efeitos associados à suspensão abrupta da terapêutica.»

• Secção 4.5

O texto seguinte deve ser acrescentado ou substituído, conforme adequado:

[...]

«Não se recomenda a utilização concomitante de agonistas/antagonistas parciais de opiáceos (por exemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estes apresentam uma elevada afinidade pelos recetores de opiáceos com uma atividade intrínseca relativamente baixa e, por conseguinte, antagonizam parcialmente o efeito analgésico do fentanilo e podem induzir sintomas de abstinência em doentes dependentes de opiáceos.»

• Secção 4.6

O texto seguinte deve substituir o texto anterior, conforme adequado:

O fentanilo é excretado no leite materno e pode causar sedação e depressão respiratória na criança amamentada. O fentanilo não deve ser utilizado por mulheres a amamentar e a amamentação só deve ser reiniciada pelo menos 5 dias após a última administração do fentanilo.

• Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas, se em falta:

- Síndrome de abstinência nos termos da CSO Perturbações gerais e alterações no local de administração com uma frequência desconhecida
- Insónia nos termos da CSO Perturbações do foro psiquiátrico com uma frequência desconhecida
- Pirexia nos termos da CSO Perturbações gerais e alterações no local de administração com uma frequência desconhecida

A descrição que se segue da síndrome de abstinência deve ser acrescentada como nota de rodapé na tabela das reações adversas:

«foram observados sintomas de abstinência de opiáceos, tais como náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremores e sudção, com o fentanilo administrado por via transmucosa»

• Secção 5.1

O texto seguinte deve ser acrescentado, conforme adequado:

A miose deve ser acrescentada à lista de efeitos farmacológicos secundários

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

- Secção 2

O texto seguinte deve ser acrescentado ou substituído, conforme adequado:

Outros medicamentos e [Nome comercial]

[...]

- Determinados tipos de analgésicos fortes, os chamados *agonistas/antagonistas parciais*, tais como *buprenorfina, nalbufina e pentazocina* (medicamentos para o tratamento da dor). Pode sofrer de sintomas da *síndrome de abstinência* (náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremores e sudorese) durante a utilização destes medicamentos.

Gravidez e amamentação:

[...]

O *fentanilo* pode ser excretado para o leite materno e pode causar efeitos secundários no lactente amamentado. Não utilize [Nome comercial] se estiver a amamentar. Só deve iniciar a amamentação pelo menos 5 dias após a última dose de [Nome comercial].

O texto seguinte deve ser acrescentado ao Folheto informativo do Actiq:

Tome especial cuidado com ACTIQ

[...]

O Actiq contém aproximadamente 2 gramas de açúcar; um consumo frequente expõe o doente a um risco acrescido de cáries dentárias, que podem ser graves. Como tal, é importante manter uma boa higiene bucal e dentária durante o tratamento com o Actiq. Caso apresente tais efeitos locais graves, consulte o seu médico.

- Secção 3

O texto seguinte deve ser acrescentado ou substituído, conforme adequado:

[...]

Se parar de utilizar [Nome comercial]

Deve parar de utilizar [Nome comercial] quando deixar de ser afetado por qualquer tipo de dor disruptiva. Deve, no entanto, continuar a tomar o medicamento opiáceo habitual para o tratamento da dor persistente do cancro, de acordo com as indicações do seu médico. Pode sofrer de sintomas de abstinência semelhantes aos possíveis efeitos secundários de [Nome comercial] quando deixar de utilizar [Nome comercial]. Se sofre de sintomas de abstinência ou se está preocupado com o alívio da dor, deve contactar o seu médico. O seu médico avaliará se necessita de medicação para reduzir ou eliminar os sintomas de abstinência.

- Secção 4

O texto seguinte deve ser acrescentado, conforme adequado:

[...]

Frequência desconhecida:

[...]

Insónia, pirexia (febre), síndrome de abstinência (poderá manifestar-se através da ocorrência dos seguintes efeitos secundários: náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremores e sudorese)