

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E DOS REQUERENTES E TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Dinamarca	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel, Alemanha		Fentrans Depotplaster	25 µg/h 50 µg/h 75 µg/h 100 µg/h	Sistema transdérmico	Transdérmica
Alemanha		STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Alemanha	Fentanyl-GRY	25 µg/h 50 µg/h 75 µg/h 100 µg/h	Sistema transdérmico	Transdérmica

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECUSA E REVOGAÇÃO**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO FENTRANS E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (ver Anexo I)

O fentanilo é um analgésico sintético potente, de curta duração e acção do tipo opióide. É utilizado há mais de uma década na prática clínica no tratamento de doentes com dor crónica grave. Devido à sua elevada e selectiva afinidade para os receptores opióides, o fentanilo actua como a morfina mas com uma potência muito maior.

O requerente/Titular da AIM (TAIM) desenvolveu uma formulação de fentanilo num sistema transdérmico do tipo matriz. Este medicamento foi concebido para ser bioequivalente ao medicamento originador Durogesic sistemas transdérmicos fabricado pela Janssen-Cilag. Este medicamento de referência foi autorizado pela primeira vez na Alemanha em Dezembro de 1994 e, na Dinamarca, em Maio de 1996.

Foi pedido ao requerente/TAIM para demonstrar a bioequivalência entre o sistema de teste e o sistema Durogesic de referência. Após uma avaliação cuidadosa das questões clínicas decorrentes deste pedido de AIM, o CHMP concluiu que, dado que o fentanilo é um potente fármaco opióide, é necessária uma demonstração inquestionável da bioequivalência para medicamentos genéricos que contenham fentanilo.

O requerente/TAIM forneceu justificação para a exclusão dos valores extremos no seu estudo de dose única, durante a apresentação oral. Existiam opiniões divergentes relativamente ao facto de a documentação fornecida pelo requerente/TAIM satisfazer ou não este requisito. Foi debatido se o estudo de dose única realizado com a dosagem mais baixa (25 µg/h) *versus* o sistema reservatório de referência estabeleceu a bioequivalência dos medicamentos de teste e de referência. A exclusão de concentrações plasmáticas implausíveis não pôde ser aceite, pois os critérios foram estabelecidos retrospectivamente, e poderiam deturpar as conclusões do estudo. Alguns membros do CHMP partilhavam a opinião de que a diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos de teste e de referência verificada com a dosagem mais baixa não constituía uma objecção. Contudo, a maioria dos membros do CHMP concluiu que uma diferença estatisticamente significativa no comportamento FC do sistema de teste em comparação com o sistema de referência tipo matriz era evidente em todos os parâmetros FC, e que o IC da  $C_{ss}$  mínima não estava incluído no intervalo de aceitação.

Relativamente ao estudo com doses repetidas, o requerente/TAIM comentou que a diferença nas flutuações pico-vale em estado estacionário com a dose mais baixa foi apenas 14%, e que o medicamento de teste foi superior no controlo da dor súbita, em comparação com o medicamento de referência. Adicionalmente, os parâmetros FC do sistema de teste situavam-se todos entre os do medicamento de referência para a dose mais baixa. O CHMP considerou que esta questão estava resolvida para a dosagem mais baixa do sistema, mas que não tinha sido adequadamente avaliada para as dosagens mais elevadas do sistema.

Foi pedido ao requerente/TAIM para justificar a estratégia e a fundamentação do programa de desenvolvimento que conduziu à formulação do sistema de teste. Após avaliação das questões de qualidade e segurança respeitantes a este pedido de AIM, o CHMP concluiu que a discussão fornecida pela companhia para justificar a estratégia e a fundamentação globais do programa de desenvolvimento não foi suficiente. O desenvolvimento do sistema de teste representou uma abordagem retrospectiva para confirmar a adequação da formulação, não um esforço para desenvolver uma formulação que é adequada para os padrões actuais de progresso técnico para sistemas transdérmicos de fentanilo. Importante é o facto de o CHMP não ter concordado com o benefício de utilizar DEET no medicamento proposto.

O CHMP concluiu que os resultados dos estudos de aderência à pele com placebo mostraram que o aumento do tamanho do sistema leva a pontuações de falha de aderência mais elevadas, e a uma potencial subdosagem do doente. Estes dados confirmam a necessidade geral de centrar os esforços

iniciais de desenvolvimento na produção de sistemas de tamanho apropriado. As conclusões retiradas de alguns dos estudos não foram admissíveis pois os resultados foram gerados a partir de diferentes fontes científicas e, portanto, sugerem diferentes cenários clínicos. A maioria dos membros do CHMP considerou que os dados de tolerabilidade dérmica fornecidos na apresentação oral não sustentam a reivindicação de que os sistemas de teste de fentanilo são seguros no que respeita ao potencial de irritação cutânea.

O CHMP também considerou que a resposta do requerente/TAIM relativa à elevada carga do sistema de teste de fentanilo e à sua relação benefício/risco não foi convincente. O sistema revela inferioridade em todos os aspectos relevantes e essenciais para a terapêutica transdérmica com fentanilo, incluindo a actividade termodinâmica, as características de libertação, a área do sistema, e a irritação cutânea.

O CHMP estava preocupado com a reivindicada ausência de eventos dérmicos com medicamentos que contêm DEET. Embora o requerente/TAIM tenha fornecido dados que sustentam a segurança do DEET utilizado como repelente de insectos, o CHMP concluiu que estes dados eram insuficientes para justificar uma exposição de longo prazo ao DEET sob condições oclusivas. O CHMP concluiu ainda que, embora não seja esperada qualquer toxicidade sistémica na população adulta na utilização do sistema de teste, poderá existir um potencial risco de convulsões na população pediátrica. Portanto, o CHMP argumentou que o medicamento de teste não apresentou um perfil de segurança favorável na população pediátrica.

Globalmente, durante a apresentação oral, o requerente/TAIM considerou que o sistema de 25 microgramas/h era aprovável, mas reconheceu as preocupações expressas relativamente às dosagens/tamanhos do sistema mais elevados. Consequentemente, o requerente/TAIM propôs fornecer dados adicionais relativos à aderência em sistemas activos num ambiente clínico para os sistemas de 50 e 75 microgramas/h, e propôs a recusa da concessão de Autorizações de Introdução no Mercado para o sistema de 100 microgramas/h, com uma suspensão da Autorização de Introdução no Mercado concedida, a aguardar dados satisfatórios relativos à aderência.

Contudo, a maioria dos membros do CHMP foi de parecer que o desenvolvimento farmacêutico para a série de quatro dosagens/tamanhos de sistema envolvidos nesta reavaliação deu origem a um medicamento final que apresentava características chave consideradas subóptimas, quando consideradas em conjunto, para um medicamento deste tipo.

## **REAVALIAÇÃO DO PARECER DO CHMP DE 15 DE NOVEMBRO DE 2007**

Na reunião de Novembro de 2007 do CHMP, o CHMP adoptou um parecer e concluiu que a relação benefício/risco do Fentrans e denominações associadas é considerada desfavorável e, portanto, recomendou a revogação da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado concedida(s) e a recusa da concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado.

O CHMP referiu os seguintes fundamentos para a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado e para a revogação da Autorização de Introdução no Mercado concedida:

- devido ao DEET, o sistema de teste de fentanilo revelou inferioridade em todos os aspectos relevantes e essenciais para a terapêutica transdérmica com fentanilo, incluindo a actividade termodinâmica, as características de libertação, a área do sistema, e a irritação cutânea.

- o estudo fornecido, relativo à avaliação da irritação e aderência cutâneas de dois tamanhos de sistema, mostra claramente que a aderência diminui com o aumento do tamanho do sistema, e que a irritação cutânea é aumentada com o aumento do tamanho do sistema.

- o estudo de dose única realizado com a dosagem mais baixa de 25 microgramas/hora não conseguiu demonstrar a bioequivalência entre o sistema de teste de fentanilo e sistema de referência de fentanilo.

- o estudo com doses repetidas mostrou uma biodisponibilidade significativamente maior de fentanilo com a dosagem de 25 microgramas/hora do sistema de teste de fentanilo, do que com o sistema de referência de fentanilo.

O requerente submeteu, em 30 de Novembro de 2007, um pedido por escrito solicitando a reavaliação, tendo os fundamentos detalhados para o pedido de reavaliação sido submetidos em 21 de Janeiro de 2008. Foi convocada uma reunião do Grupo de Trabalho “Qualidade dos Medicamentos de Uso Humano e Veterinário” para 27 de Fevereiro de 2008 em preparação para a reunião do CHMP em 17-19 de Março de 2008.

O requerente forneceu explicações orais na reunião do CHMP, em 18 de Março de 2008.

## **REAVALIAÇÃO: FUNDAMENTOS PARA A RECUSA E A REVOGAÇÃO**

O CHMP, após avaliar os fundamentos do Recurso com a data de 21 de Janeiro de 2008 e a Apresentação Oral datada de 18 de Março de 2008, considerou que os sistemas transdérmicos de 25/50/75/100 microgramas/hora Fentrans não são aprováveis pela seguinte razão principal:

- o desenvolvimento farmacêutico deste medicamento deu origem a um medicamento final que apresentava algumas características que são consideradas insatisfatórias, especialmente quando consideradas na sua globalidade.

Estas características são:

1. Escolha do solvente, o qual não facilita a libertação de fentanilo. Isto leva a:
  - Uma necessidade de um excesso subóptimo da quantidade de fentanilo.
  - A necessidade de um grande tamanho do sistema, dado que é maior do que os medicamentos de referência.
  - Problemas de aderência e irritação da pele. Esta redução da aderência dos maiores tamanhos do sistema e das dosagens mais elevadas é inaceitável, pois este nível de fentanilo resulta provavelmente numa importante perda de eficácia.
2. Além disso, a utilização de DEET neste medicamento na população pediátrica não foi adequadamente justificada do ponto de vista da segurança.
3. O desenvolvimento farmacêutico deverá ter como objectivo produzir um medicamento final da qualidade adequada. Neste caso particular, o medicamento não conseguiu demonstrar características adequadas que são requisitos essenciais para um medicamento deste tipo de modo a garantir a sua segurança e eficácia, tais como baixa quantidade residual de substância activa, tamanho de sistema adequado, boas propriedades de tolerabilidade e aderência cutâneas.

Quando estes factores são todos considerados em conjunto, o CHMP mantém o seu parecer negativo e consequentemente recomenda a revogação da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado concedida(s) e a recusa da concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para Fentrans e denominações associadas (ver Anexo I).

## **CLARIFICAÇÃO DOS FUNDAMENTOS DA RECUSA DA DOSAGEM DE 25 MICROGRAMAS/H TAL COMO SOLICITADA PELA COMISSÃO EUROPEIA**

Na sequência da carta da Comissão Europeia datada de 29 de Abril de 2008, solicitando ao Comité que clarificasse os motivos da recomendação da recusa da concessão da autorização de introdução no mercado e a revogação das autorizações de introdução no mercado concedidas para a dosagem do sistema transdérmico de 25 microgramas/h, o CHMP adoptou um parecer final revisto que aborda este pedido.

A clarificação fornecida elabora sobre os fundamentos da recusa, em particular da dosagem de 25 microgramas/h, assumindo-se que os fundamentos da recusa das outras dosagens (50, 75 e 100 microgramas/h) são evidentes.

A maioria dos membros do CHMP (22 de 29) considerou que a relação geral de risco-benefício da dosagem de 25 microgramas/h era negativa, pelo que o medicamento não seria passível de aprovação. O fundamento que se encontra subjacente a esta decisão foi que, na comparação com o medicamento de referência, riscos adicionais foram associados à formulação do medicamento, sem benefícios potenciais. Este facto levou à adopção dos Fundamentos da Recusa e Revogação incluídos no Anexo II do parecer final do CHMP.

Especificamente em relação à dosagem de 25 microgramas, os Fundamentos da Recusa e Revogação são mais detalhados como se segue:

### **Fundamento 1**

#### **a) Escolha do solvente, o qual não facilita a libertação de Fentanyl.**

##### **Justificação:**

A presença do solvente (DEET) na formulação não parece proporcionar um perfil de benefício adequado. A DEET é um excipiente funcional, pelo que a sua presença na formulação deveria ser totalmente justificada (em particular para este medicamento, relativamente ao qual existem outras questões relacionadas com a utilização de DEET). O benefício mais importante que a DEET deveria proporcionar ao desempenho do produto final seria uma taxa de libertação adequada de Fentanyl a partir do sistema transdérmico. Por taxa de libertação entende-se a relação entre a quantidade do fármaco entregue *versus* a quantidade total de substância activa presente no sistema transdérmico. Esta característica encontra-se claramente em falta no que respeita a este medicamento.

Ao tentar justificar a adequação da libertação de Fentanyl a partir deste produto, o Requerente argumenta que se a taxa de libertação não fosse adequada, este facto teria sido detectado nos estudos *in vivo* e que, dado que todas as questões levantadas relativas à Bioequivalência do medicamento estão resolvidas, a taxa de libertação não constitui um problema. No entanto, discorda-se totalmente desta posição, dado que se crê que a obtenção a todo o custo de um medicamento que seja bioequivalente ao medicamento de referência não é aceitável quando, tal como acontece neste caso, outros aspectos fundamentais do medicamento são sacrificados resultando num medicamento suboptimizado. Um desenvolvimento farmacêutico adequado deveria ter sublinhado este facto. Em vez disso, durante o desenvolvimento do medicamento, tanto a sobrecarga de Fentanyl como o tamanho do sistema transdérmico tiveram de ser significativamente aumentados para se atingir uma taxa de libertação de Fentanyl semelhante ao medicamento de referência. Em consequência, o produto final apresentava uma taxa de libertação de Fentanyl significativamente reduzida, resultando na enorme sobrecarga de Fentanyl e nos problemas de adesão e falta de eficácia conhecidos da gama do medicamento.

Apesar de existirem actualmente no mercado outros sistemas transdérmicos em que a relação fármaco/DEET é semelhante ao encontrado no produto do Requerente, este facto não pode ser

extrapolado ao medicamento em análise dadas as características específicas da sua substância activa. O Fentanyl é um opióide extremamente potente (100 vezes mais forte que a morfina) classificado no Reino Unido como Substância Controlada (Programa 2) com um elevado potencial de abuso (pela parte dos doentes e de toxicodependentes). Tudo isto diferencia o Fentanyl de outros fármacos e torna os requisitos para os medicamentos que contêm esta substância algo diferentes.

O EMCDDA (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência) levantou a questão relativa ao abuso epidémico de Fentanyl (e seus derivados), incluindo sistemas transdérmicos, junto à EMEA. Duas publicações científicas em relação a esta questão encontram-se disponíveis, no domínio público, desde Fevereiro/Março de 2008. Em 2007, o EMCDDA publicou também um relatório sobre os produtos que contêm Fentanyl, o qual pode ser consultado no seu *website* oficial. O enorme excesso de Fentanyl no medicamento proposto é, assim, considerado como representando um risco real de uso inapropriado pela parte de toxicodependentes.

Cada medicamento tem de ser avaliado em relação às suas vantagens particulares e, neste caso, isto significa que não é devido ao facto de existir outro sistema transdérmico aprovado com uma relação fármaco/DEET cujo DEET como solvente é aceitável, que se tenha de considerar o mesmo válido para um sistema transdérmico que contenha Fentanyl. As consequências de um medicamento com um grande excesso de uma substância activa serão muito diferentes se a substância activa for o Fentanyl (dada a sua potência e propensão para causar toxicodependência) ou se for, por exemplo, uma hormona para terapia de substituição (um exemplo de sistema transdérmico com uma relação fármaco/DEET semelhante actualmente disponível no mercado da UE).

Dadas as características específicas do Fentanyl referidas em cima, os requisitos da taxa de libertação (e, por extensão, do solvente da substância activa seleccionado) terão de ser diferentes dos de outros medicamentos no mercado e, em consequência, a avaliação do perfil geral de risco-benefício do medicamento tem de ter todos estes factores em consideração.

Este ponto é inerente à formulação do medicamento e, assim, é aplicável a todas as dosagens, incluindo a de 25 microgramas/h.

## **b) Excesso subóptimo na quantidade de Fentanyl.**

### Justificação:

Uma das consequências do fraco desenvolvimento farmacêutico deste medicamento é a sobrecarga excessiva de Fentanyl. Mais de 80% de Fentanyl permanece no sistema transdérmico após a utilização, um valor substancialmente superior ao de outras formulações em sistemas transdérmicos actualmente disponíveis no mercado.

Dado que a eliminação deste tipo de medicamento não é controlada em muitos países da UE, existe um claro potencial de outros indivíduos que não os doentes terem acesso ao Fentanyl restante, o qual pode ser extraído do sistema transdérmico. Apesar de algum excesso de Fentanyl ser inevitável, é importante que este seja mantido no mínimo possível, por forma a minimizar o potencial de abuso da substância.

Apesar do conteúdo por sistema transdérmico do Fentrans 25 microgramas/h se encontrar no intervalo de outros medicamentos em sistemas transdérmicos comercializados que contêm Fentanyl, a questão não se centra na quantidade total de Fentanyl por sistema transdérmico mas na relação entre o Fentanyl entregue *versus* a quantidade total de Fentanyl presente no sistema. Esta é uma medida da eficiência da formulação.

O excedente de um fármaco é uma característica inerente a este tipo de sistemas transdérmicos, e a quantidade absoluta do fármaco por sistema será proporcional à dosagem, a qual, simultaneamente (neste tipo de sistemas transdérmicos), é proporcional à dimensão do sistema. Assim, não se considera



adequado comparar a quantidade absoluta do fármaco entre as diferentes dosagens, sendo mais apropriado comparar as relações entre a quantidade do fármaco entregue *versus* a quantidade total da substância activa presente no sistema transdérmico, ou seja a taxa de libertação como medida da eficiência da entrega, tal como foi explicado em cima.

Em consequência, apesar de a quantidade total de Fentanyl nas dosagens mais fortes de outros sistemas transdérmicos aprovados contendo Fentanyl ser superior, tal é justificado pelo facto de a sua taxa de libertação de Fentanyl ser também muito superior à dos produtos Fentrans, fazendo com que o excedente de Fentanyl no sistema transdérmico seja mais justificado, dado que a eficiência da entrega é muito melhor.

A eficiência de um determinado sistema de entrega de um fármaco deve ser avaliada relativamente às suas vantagens próprias, tomando todos os factores em consideração e, especificamente neste caso, incluindo as características da substância activa. A este respeito, o Comité tomou em consideração aquilo que constituiria um excedente inaceitável de Fentanyl.

Dadas as características do fármaco, um excesso de substância activa será sempre necessário para manter uma determinada taxa de libertação da substância activa no doente. Este facto até é aceite em fármacos como o Fentanyl, em relação ao qual, tal como foi explicado em cima, é necessário algum controlo. No entanto, quanto excedente é necessário? – A resposta a esta questão é que depende do desenvolvimento farmacêutico do medicamento. A combinação de excipientes (neste tipo específico de sistemas transdérmicos, principalmente a matriz adesiva e o solvente) dita a quantidade de substância activa necessária para manter uma dada taxa de libertação no doente. A taxa de libertação requerida será aquela que torna o medicamento equivalente ao medicamento de referência.

Tal como foi explicado em cima, a aceitabilidade do excedente de substância activa baseia-se na eficiência e não na sobrecarga absoluta por sistema transdérmico, tornando-se aparente que uma taxa de libertação inferior a 20% (permanecendo mais de 80% da substância no sistema transdérmico após a utilização) proporcionada pelos sistemas transdérmicos Fentrans é muito difícil de aceitar no caso de um sistema transdérmico contendo Fentanyl como substância activa.

De modo a contextualizar este facto, apresenta-se um gráfico que compara o Fentanyl residual no sistema transdérmico após utilização (aplicação de 3 dias) da dosagem de 25 microgramas/h em relação aos sistemas transdérmicos de Fentanyl actualmente aprovados (i.e. um sistema transdérmico com o menor valor residual de Fentanyl, o sistema transdérmico de referência Durogesic SMAT, e um sistema transdérmico com o valor mais elevado de Fentanyl residual).

A partir deste gráfico, pode verificar-se que a quantidade de Fentanyl restante no sistema transdérmico Fentrans, após utilização, é quase duas vezes superior à do sistema transdérmico genérico de Fentanyl mais elevado aprovado na UE até à data, considerando-se assim, neste caso, que a quantidade extra de Fentanyl constitui um risco desnecessário para a saúde pública, o qual poderia ter sido em grande parte reduzido (tal como se demonstra pela existência de outros sistemas transdérmicos genéricos de Fentanyl que utilizam a mesma tecnologia).

Tal como se explicou em cima, a sobrecarga de substância activa é necessária em todos os sistemas transdérmicos de Fentanyl. No entanto, o Requerente não conseguiu demonstrar que foram seguidos os passos necessários, durante o desenvolvimento farmacêutico, e à luz dos conhecimentos científicos actuais, para reduzir a sobrecarga de Fentanyl para um mínimo aceitável.

A argumentação do Requerente de que existem actualmente outros sistemas transdérmicos contendo opióides no mercado (i.e: buprenorfina) com uma taxa de libertação inferior à dos sistemas transdérmicos Fentrans não é aceitável, dado que a avaliação da adequação da taxa de libertação demonstrada por um sistema de entrega de um fármaco específico tem de ser efectuada numa base caso a caso, como foi repetidamente explicado neste relatório. Adicionalmente, no caso particular destes sistemas transdérmicos de buprenorfina, a taxa de libertação de todos os medicamentos

genéricos é da mesma ordem da demonstrada pelo líder de marca, sendo desta forma considerado que estes não constituem um risco adicional para a saúde pública.

## **Fundamento 2**

### **2. Adicionalmente, a utilização de DEET neste medicamento para a população pediátrica não foi adequadamente justificada do ponto de vista da segurança.**

#### Justificação:

Apesar de o Requerente não ter procurado, inicialmente, a indicação pediátrica (tal como demonstra a carta datada de 9 de Abril de 2008 à CE), em linha com a prática corrente poderia no futuro requerer uma variação para adicionar esta indicação, devido ao facto de o medicamento de referência ter sido recentemente aprovado para utilização na população pediátrica. Tal como se discute em baixo, tal nunca seria autorizado, dado que a justificação dada pelo Requerente em termos da Segurança da DEET na população pediátrica não é considerada adequada.

Mais a mais, o facto de o Medicamento de Referência ter sido recentemente aprovado para utilização na população pediátrica significa que qualquer medicamento genérico no mercado poderia ser prescrito e dispensado a crianças, visto que a prescrição e a dispensa genéricas são prática comum em muitos Estados-Membros.

A contra-medida proposta pelo Requerente (i.e:

eliminar a indicação e adicioná-la como contra-indicação no RCM) não é considerada suficientemente robusta para proporcionar uma segurança suficiente de que esta situação não irá acontecer.

As razões em que se baseia o perfil de risco/benefício negativo da utilização de Fentrans na população pediátrica devido à presença de DEET são as seguintes:

A indicação do medicamento proposto é para dor crónica grave, pelo que se antecipa a utilização a longo prazo em alguns doentes.

Os efeitos da exposição a longo prazo à DEET, em condições oclusivas, em particular na população pediátrica, são desconhecidos. Igualmente, a possibilidade de toxicidade sinérgica entre a DEET e o Fentanyl (ambos com acção conhecida sobre o SNC) não foi abordada.

De modo importante, no relatório EPA California fornecido pelo Requerente, existem evidências de um aumento de sensibilidade em bebés e crianças em dois estudos de neurotoxicidade. Além disso, nos últimos 30 anos, foram comunicados pelo menos 12 casos de convulsões em crianças após exposição tópica à DEET. Mais a mais, os efeitos dérmicos relacionados com a DEET podem ser esperados.

Apesar da concentração de DEET em outras formulações tópicas aprovadas (i.e: loções repelentes de insectos) ser superior, a aplicabilidade de um perfil de risco-benefício positivo da DEET nesses produtos, num sistema transdérmico, não foi demonstrada pelas seguintes razões:

- As condições de absorção de uma loção (administração tópica) são diferentes às de um sistema transdérmico (administração transdérmica / condições oclusivas). Espera-se que a percentagem de DEET absorvida por unidade seja superior em condições oclusivas.
- Os dados de segurança para a loção não tomam em consideração qualquer efeito de toxicidade sinérgica devida ao uso concomitante de DEET e Fentanyl durante uma exposição a longo prazo.

- Nas loções repelentes de insectos, a DEET é a substância activa e quaisquer riscos são considerados inferiores aos benefícios terapêuticos. No medicamento proposto de um sistema transdérmico com Fentanyl, a DEET não contribui para a eficácia, pelo que a sua presença na formulação, em vez de um excipiente alternativo com uma actividade farmacológica inferior, necessita de uma justificação muito clara. Outros sistemas transdérmicos com Fentanyl foram formulados com sucesso na sequência de um desenvolvimento farmacêutico mais eficiente, utilizando-se excipientes alternativos com um perfil de risco benefício mais favorável, proporcionando uma taxa de libertação de Fentanyl superior à do medicamento apresentado pelo requerente. Este facto contradiz a reivindicação da empresa de que o medicamento não poderia ser formulado satisfatoriamente sem a DEET.

Em conclusão, a utilização de DEET como excipiente funcional não foi justificada de forma adequada.

A existência actual no mercado de outros sistemas transdérmicos que contêm DEET não é relevante neste caso, dado que estes outros medicamentos não foram aprovados para utilização na população pediátrica.

Mais uma vez, este ponto é inerente à formulação do medicamento e, assim, é aplicável a todas as dosagens, incluindo a de 25 microgramas/h.

### **Fundamento 3**

**3. O desenvolvimento farmacêutico deveria ter como objectivo um produto final com uma qualidade adequada. Neste caso em particular, o medicamento não demonstrou as características adequadas que são requisitos-chave de um medicamento deste tipo para poder garantir a sua segurança e eficácia, tais como a substância activa residual reduzida, um tamanho adequado do sistema transdérmico, bem como boas características de tolerância dérmica e de adesão.**

#### Justificação:

É importante recordar que a razão concreta da recusa de todas as dosagens se deve, em última análise, a um desenvolvimento insuficiente do medicamento. Trata-se de uma questão grave relacionada com a Qualidade do medicamento, que por isso está relacionada com todas as dosagens.

A consequência desta falta de qualidade conduziu ao desenvolvimento de um medicamento subóptimo. Ser bioequivalente ao medicamento de referência não é suficiente para obter um perfil de risco/benefício positivo para o medicamento, tal como se demonstrou neste caso. Os meios através dos quais a bioequivalência foi conseguida são também importantes na avaliação final do risco/benefício, em especial quando a Qualidade e a Segurança são afectadas em consequência.

### **CONCLUSÃO**

O parecer negativo do CHMP relativamente à dosagem de 25 microgramas/h baseia-se num perfil geral negativo do risco-benefício demonstrado por este medicamento, relacionado com a Qualidade e com a Segurança em relação à Qualidade.

O CHMP, na sequência da avaliação dos fundamentos do Recurso datado de 21 de Janeiro de 2008 e das Explicações Orais datadas de 18 de Março de 2008, considera que os sistemas transdérmicos Fentrans 25/50/75/100 microgramas/hora não devem ser aprovados devido à seguinte razão fundamental:

- o desenvolvimento farmacêutico deste medicamento resultou num produto final que apresenta algumas características que são consideradas insatisfatórias, em especial quando consideradas na totalidade.

Estas características são:

1. A escolha do solvente, o qual não facilita a libertação de Fentanyl. Este facto resulta em:
  - Necessidade de um excesso subóptimo na quantidade de Fentanyl.
  - Necessidade de um tamanho grande do sistema transdérmico, considerando que é superior ao dos medicamentos de referência.
  - Problemas de adesão e de irritação da pele. Esta redução na adesão de dosagens superiores e o tamanho dos sistemas transdérmicos são inaceitáveis, dado que é provável que este nível de Fentanyl resulte numa importante perda de eficácia.
2. Adicionalmente, a utilização de DEET neste medicamento para a população pediátrica não foi adequadamente justificada do ponto de vista da segurança.
3. O desenvolvimento farmacêutico deveria ter como objectivo um produto final com uma qualidade adequada. Neste caso em particular, o medicamento não demonstrou as características adequadas que são requisitos-chave de um medicamento deste tipo para poder garantir a sua segurança e eficácia, tais como a substância activa residual reduzida, um tamanho adequado do sistema transdérmico, bem como boas características de tolerância dérmica e de adesão.

Quando todos estes factores são considerados em conjunto, o CHMP mantém o seu parecer negativo e, em consequência, recomenda a revogação da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado e a recusa da concessão de Autorização(ões) de Introdução no Mercado para o Fentrans e denominações associadas (*vide* Anexo I).