

## DELIBERAÇÃO N.º 183/CA/2006

O Conselho de Administração do INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, considerando que:

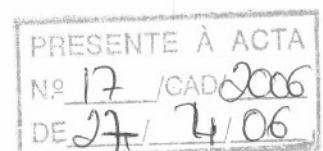
A Comissão Europeia proferiu a Decisão n.º C (2006) 1616, de 10 de Abril de 2006, (doravante "a Decisão"), através da qual determinou a alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado dos medicamentos para uso humano, constantes do seu Anexo I, com base nas conclusões científicas que constam do Anexo II da Decisão;

De acordo com a Decisão, a referida alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado consiste nas alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e da implementação de condições de autorização de introdução no mercado, nos termos constantes nos Anexos III da Decisão;

Na sequência da apresentação de diversos pedidos de autorização de introdução no mercado de "Prograf e designações associadas", nos termos da Directiva 2001/83/CE, os Estados-Membros adoptaram decisões divergentes respeitantes à autorização destes medicamentos. Em 29 de Abril de 2005, a Fujisawa GmbH (mais tarde Astellas Pharma GmbH) submeteu uma questão ao CHMP ao abrigo do nº1 do artigo 30º da Directiva 2001/83/CE.

O facto de o medicamento original Prograf e denominações associadas não possuírem o mesmo Resumos das Características do Medicamento (RCM) nos diversos Estados-Membros da União Europeia, devido a decisões nacionais divergentes, tornou necessária uma harmonização do RCM do Prograf e denominações associadas em toda a Europa.

A Fujisawa GmbH, em nome de todos os titulares da autorização de introdução no mercado (ver anexo I), requereu, nos termos do artigo 30º da Directiva 30º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, a harmonização dos seus produtos Prograf e denominações associadas, cápsulas duras 0,5 mg, 1 mg e 5 mg (via oral), e Prograf e denominações associadas, concentrado para perfusão 5 mg/ml (via intravenosa).





Os aspectos qualitativos não fazem parte do presente procedimento de arbitragem. Contudo, foram abordadas as seguintes questões de eficácia e segurança:

Questões relativas à **eficácia**:

▪ Transplantação renal

A eficácia do tacrolimus na transplantação renal foi investigada numa série de estudos e em diferentes regimes, podendo ser considerado, actualmente uma opção de tratamento bem estabelecida, tanto para a imunossupressão primária como para a terapêutica de resgate.

Pequenos números de crianças foram incluídos em diversos ensaios, embora exista igualmente um estudo pediátrico controlado com distribuição aleatória (vs. ciclosporina para microemulsão em combinação com corticosteróides e azatioprina) de seis meses. Todavia, a ausência de dados a longo prazo constitui um obstáculo à sua indicação para problemas pediátricos renais, aspecto que deve ser tratado como um pedido de seguimento.

▪ Transplantação cardíaca em adultos

O tacrolimus afirmou-se como uma alternativa à ciclosporina na sequência de transplantação cardíaca, principalmente através da experiência adquirida com o medicamento ao longo de muito tempo, em diferentes centros na Europa e nos Estados Unidos. Os dados constantes do "The Registry of International Society for Heart and Lung transplantation" [Registo da Sociedade Internacional para a Transplantação Cardíaca e Pulmonar] (ISHLT) confirmam as conclusões do estudo central do titular da autorização de introdução no mercado sobre a transplantação cardíaca primária, bem como os resultados de uma série de pequenos estudos monocêntricos, abertos e de distribuição aleatória/não aleatória. Com base nestes dados a eficácia do tacrolimus afigura-se bem estabelecida.

No tratamento da rejeição aguda, comprovou-se que o regime terapêutico com tacrolimus melhora significativamente os riscos de rejeição histológica observados na biopsia do endomiocárdio ou a resolução da rejeição. A maior parte dos dados que corroboram esta indicação são, evidentemente, retrospectivos. No entanto, num cenário em que a retransplantação ou a morte são os desfechos prováveis, justifica-se uma atitude mais liberal em relação à indicação.



▪ Transplantação cardíaca em pacientes pediátricos

Os dados sobre a transplantação cardíaca em crianças são poucos, devido ao reduzido número de transplantes realizados anualmente. Em consequência, o relatório anual do ISHLT fornece importantes informações sobre o recurso à transplantação cardíaca em crianças. Como se observa tanto nos dados publicados como no relatório anual do ISHLT, o tacrolimus pode substituir a ciclosporina como terapêutica de imunossupressão primária.

No tratamento da rejeição aguda, comprovou-se que o regime terapêutico com tacrolimus melhora significativamente os riscos de rejeição histológica observados na biopsia do endomiocárdio ou a resolução de rejeição. A maior parte dos dados que suportam esta indicação são, evidentemente, retrospectivos. No entanto, num cenário em que a retransplantação ou a morte são os desfechos prováveis, justifica-se uma atitude mais liberal em relação à indicação.

▪ Transplantação hepática

Muitos ensaios clínicos de dimensão pequena e moderada demonstraram consistentemente que o tacrolimus é um imunossupressor de manutenção eficaz, quando utilizado num regime multiagentes. Em comparações caso a caso com a ciclosporina, afigura-se que o tacrolimus é ligeiramente mais eficaz. Esta observação é igualmente apoiada pelo facto de ser maior o número de pacientes com necessidade de terapêutica de resgate que mudam de ciclosporina para o tacrolimus, do que o inverso.

Seria conveniente conhecer a situação *de facto* de o tacrolimus ser utilizado em situações primárias e de resgate como imunossupressor na sequência de transplantes hepáticos e conferir-lhe uma indicação terapêutica adequada.

▪ Outros transplantes (pulmões, pâncreas e intestino)

Há posologias recomendadas para terapêutica de rejeição relativas a "outros transplantes alogénicos". As posologias recomendadas para os transplantes de pulmão, pâncreas e intestino são baseadas em estudos clínicos prospectivos limitados.

Foram introduzidas diversas alterações no RCM, nomeadamente no que respeita às indicações clínicas (4.1) e na secção relativa à posologia e método de administração (4.2).



Além disso, foram introduzidas nas secções relativas a advertências e precauções especiais de utilização (4.4), interacções medicamentosas e outras formas de interacção (4.5), bem como propriedades farmacocinéticas (5.2.).

#### Questões relativas à **segurança**:

A base de dados de segurança para o tacrolimus é fragmentada e pouco segura. Os ensaios clínicos realizados para indicações diferentes da transplantação hepática e renal foram de pequena dimensão e, aparentemente, mais orientados pelo investigador do que pelo titular da autorização de introdução no mercado. Mesmo os ensaios relativos à transplantação hepática e renal tiveram uma dimensão moderada.

Importa notar a provável maior propensão do tacrolimus e da ciclosporina para provocarem intolerância à glucose e diabetes *mellitus* clinicamente manifestos.

É provável que as consequências da imunossupressão a longo prazo, infecções e formação de tumores, aumentem com o tempo, mas esta questão não foi abordada. Apenas foram fornecidas descrições episódicas de pacientes isolados ou de pequenos números de pacientes com indicações de transplante de órgãos diferentes. O perfil de segurança a longo prazo do tacrolimus não foi estudado de forma sistemática.

Foram introduzidas diversas alterações a diferentes secções do RCM. A secção relativa às contra-indicações (4.3) manteve-se inalterada. Na secção relativa à gravidez e aleitamento (4.6), a redacção foi alterada com o objectivo de a clarificar e de a conformar à linha de orientação relativa ao resumo das características do medicamento. Foram corrigidas incoerências entre a secção 4.6 (Gravidez e aleitamento) e a secção 5.3 (Dados de segurança pré-clínica) e foram incluídas novas informações relativas à fertilidade masculina. A secção relativa aos efeitos indesejáveis (4.8) foi harmonizada com a linha de orientação relativa ao resumo das características do medicamento. A classificação e a terminologia foram alteradas em conformidade com as classes de órgãos do sistema MedDRA.



Ministério da Saúde

Com base na documentação apresentada pelo titular da AIM e na discussão científica no seio do CHMP, este considerou que a relação benefício/risco do Prograf e denominações associadas é favorável relativamente a:

- Profilaxia da rejeição do transplante nos receptores do transplante alogénico de fígado, rim ou coração.
- Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossupressores.

As divergências identificadas no início do recurso foram sanadas.

Considerando que:

- O procedimento específico visava a harmonização dos Resumos das Características dos Medicamentos;
- O Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foi avaliado com base na documentação apresentada e no debate científico no âmbito do CHMP,

O CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado cujos resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo constam do anexo III do parecer do CHMP sobre o Prograf e denominações associadas (ver anexo I).

deliberou o seguinte:

1. Os titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos constantes do Anexo I da Decisão, devem nos termos do disposto no n.º 3 do artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 85/2004, de 15 de Abril, apresentar ao INFARMED, no prazo de 10 dias a contar da notificação da presente deliberação, uma versão do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo revistos nos termos do disposto nos Anexos III.



Ministério da Saúde

2. No caso de incumprimento do disposto nos números anteriores, o Conselho de Administração do INFARMED deliberará a revogação ou suspensão pelo prazo de 90 dias das autorizações de introdução no mercado, nos termos previstos na alínea a) do n.º 1 do artigo 15º, do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, e na alínea h) do n.º 2 do artigo 10º do Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro.
3. A presente deliberação produz efeitos imediatos a contar da sua notificação aos visados, a qual deverá ser efectuada pelo meio mais expedito.
4. Sem prejuízo do referido no ponto anterior, publique-se a presente deliberação na 2ª Série do Diário da República.

Lisboa, 27 ABR. 2006

**O CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO**

PRESIDENTE

Vasco de Jesus Maria

VICE-PRESIDENTE

Hélder Mota Filipe

VICE-PRESIDENTE

Luísa Carvalho

VOGAL

Emília Alves da Silva

VOGAL

Fernando Bello