

**Durogesic® D-TRANS® fentanil transdérmico**  
**Fentanila – adesivo transdérmico matricial**

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Forma farmacêutica e apresentação**

Adesivo transdérmico matricial em embalagem com 5 adesivos.

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**USO TÓPICO**

**Composição**

Cada adesivo transdérmico matricial contém:

	Área do adesivo	fentanila mg/adesivo	Dose de fentanila liberada por hora
Durogesic D-TRANS 12 mcg/h	5,25 cm <sup>2</sup>	2,1 mg	12 mcg/h*
Durogesic D-TRANS 25 mcg/h	10,5 cm <sup>2</sup>	4,2 mg	25 mcg/h
Durogesic D-TRANS 50 mcg/h	21,0 cm <sup>2</sup>	8,4 mg	50 mcg/h
Durogesic D-TRANS 75 mcg/h	31,5 cm <sup>2</sup>	12,6 mg	75 mcg/h
Durogesic D-TRANS 100 mcg/h	42,0 cm <sup>2</sup>	16,8 mg	100 mcg/h

Excipientes: filme de poliéster/acetato de vinil etileno, solução de adesivo poliacrilato Durotak<sup>®</sup>, filme de poliéster siliconizado

\* A dose real de fentanila liberada nesta apresentação é 12,5 mcg/h. A opção por informar a liberação de fentanila/hora deste adesivo como 12 mcg/h (e não 12,5 mcg/h) tem como objetivo evitar erros no ajuste da dose (um incremento equivocado de 125 mcg/h ao invés de 12,5 mcg/h). Esta conduta será adotada também na rotulagem do medicamento.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Durogesic® fentanil transdérmico é absorvido lentamente através da pele e, portanto, pode demorar cerca de 24 horas para o seu efeito analgésico inicial ser alcançado. Assim, você pode necessitar de analgésicos adicionais no primeiro dia de tratamento com Durogesic® fentanil transdérmico.

## **POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

Durogesic® fentanil transdérmico é indicado no tratamento da dor crônica e da dor de difícil manejo que necessite de analgesia com opióides, que não pode ser tratada com combinações de paracetamol-opióides, analgésicos não-esteróides ou com opióides de curta duração.

## **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Contra-indicações**

Não use Durogesic® fentanil transdérmico se você tiver maior sensibilidade (alergia) ao medicamento.

Não use Durogesic® fentanil transdérmico a menos que seu médico o tenha prescrito.

Durogesic® fentanil transdérmico não deve ser utilizado no alívio da dor aguda ou pós-operatória, já que não é possível fazer um ajuste da dose em um curto período de uso e porque pode ocorrer hipoventilação grave com risco de vida.

Durogesic® fentanil transdérmico não deve ser utilizado para o tratamento da dor branda ou intermitente que pode ser tratada com outros analgésicos menos potentes.

### **Advertências**

Pacientes que apresentaram reações adversas graves devem ser acompanhados pelo médico durante 24 horas após a remoção do Durogesic® fentanil transdérmico, pois as concentrações de fentanila no sangue baixam progressivamente.

*Distúrbios Pulmonares, Doenças Cardíacas, Lesões Cerebrais ou Distúrbios do Fígado e Rins*

Você deve informar seu médico se tiver algum destes problemas.

### *Crianças*

Durogesic® fentanil transdérmico só deve ser utilizado em crianças com 2 anos de idade ou maiores que já estejam usando analgésicos narcóticos (tolerantes a opióides).

*Febre / Exposição a fontes de calor*

Uma quantidade maior do medicamento pode ser liberada em seu corpo sob temperaturas altas. Portanto, se você tiver febre, você deve contactar seu médico para ajuste da dose, se necessário.

Uma liberação maior de Durogesic® fentanil transdérmico também pode ocorrer se você ficar exposto à fontes diretas de calor. Você deve evitar, por exemplo, bolsas de calor, cobertores elétricos, camas de água aquecida, calor ou lâmpadas de bronzamento, banho de sol intensivo, frascos de água quente, saunas e banhos longos e quentes em banheiras de hidromassagem.

#### *Tolerância*

Com o tempo, Durogesic® fentanil transdérmico pode levar à tolerância. Portanto, é possível que seu médico prescreva uma dose maior de Durogesic® fentanil transdérmico após algum tempo de tratamento, para produzir um mesmo efeito.

#### *Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas*

Durogesic® fentanil transdérmico pode afetar o estado de alerta e habilidade de dirigir. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

#### *Gravidez e amamentação*

Se estiver grávida informe seu médico, ele decidirá se você pode utilizar o Durogesic® fentanil transdérmico.

Você não deve utilizar Durogesic® fentanil transdérmico caso esteja amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Precauções**

*Mantenha os adesivos utilizados e não utilizados de Durogesic® fentanil transdérmico fora do alcance das crianças.*

Os adesivos devem ser utilizados apenas na pele do paciente indicado pelo médico. São conhecidos poucos casos em que os adesivos foram acidentalmente aderidos

na pele da pessoa que compartilha a mesma cama do paciente. No caso de aderência do adesivo à pele de outra pessoa, retire imediatamente o adesivo e contacte um médico.

Os adesivos não devem ser cortados. Não use adesivo que foi dividido, cortado ou danificado de qualquer outra maneira.

### **Interações medicamentosas**

Informe sempre seu médico se você estiver tomando outros medicamentos. Ele decidirá quais fármacos não devem ser tomados ou quais outras medidas são necessárias (por exemplo, uma alteração da dose). Informe ao seu médico se você (ou algum membro de sua família) abusaram de bebidas alcoólicas ou foram dependentes de álcool, medicamentos tarjados ou drogas ilícitas.

- Por exemplo, o inibidor da protease ritonavir não deve ser usado ao mesmo tempo que o Durogesic® fentanil transdérmico, a menos que você seja cuidadosamente monitorado por seu médico.

- Se você estiver tomando medicamentos que diminuem suas reações (tranquilizantes, pílulas para dormir, etc) informe seu médico. Você só poderá tomá-los sob prescrição, pois seus efeitos combinados podem causar sonolência.

- Evite o uso de bebidas alcoólicas enquanto estiver utilizando Durogesic® fentanil transdérmico, pois seus efeitos combinados também podem causar sonolência.

Este medicamento é contra-indicado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

## **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Aspecto físico**

Durogesic® fentanil transdérmico é um adesivo retangular transparente que deve ser aplicado sobre a pele.

### **Características organolépticas**

Não se aplica.

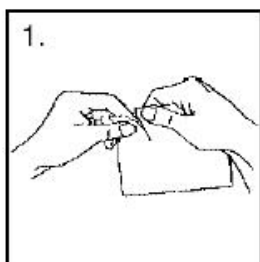
### **Dosagem**

Existem 5 tipos de adesivos, cada um com um tamanho e uma concentração diferente. O tipo de adesivo prescrito pelo médico dependerá da intensidade da dor, de sua condição geral e da medicação que você já tomou para aliviar a dor. Desta forma, o médico decidirá qual adesivo é mais conveniente para você.

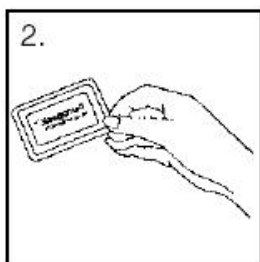
### **Como usar**

#### *Aplicação do Durogesic® fentanil transdérmico*

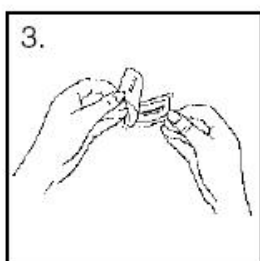
Em adultos, escolha uma região da pele intacta e sem pêlos na parte superior do tronco ou na região superior do braço ou nas costas. Em crianças pequenas, coloque o adesivo na parte superior das costas para reduzir a chance da criança remover o adesivo e colocá-lo na boca. A pele não poderá ter feridas e nem pode estar vermelha, queimada ou irradiada. Corte os pêlos remanescentes com a tesoura (não passe aparelho de barbear, pois isto irrita a pele). Lave a pele com água limpa somente e seque bem. Não passe sabonete, loção, óleo, álcool etc. na pele antes da aplicação do adesivo. Você pode tomar banho de chuveiro ou de piscina após a aplicação do adesivo. Verifique se o adesivo está danificado. Não use adesivo que foi cortado, dividido ou danificado de qualquer outra maneira.



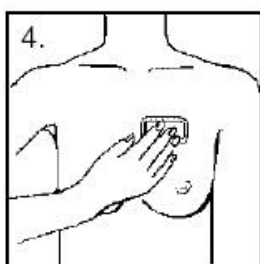
1. Abra a embalagem imediatamente antes da aplicação de **Durogesic® fentanil transdérmico**. Rasgue o sachê na lateral.



2. Retire o adesivo.



3. Solte o protetor de plástico maior por uma de suas extremidades e retire-o inteiramente. Evite tocar na parte adesiva.



4. Aplique o adesivo sobre a pele e pressione-o levemente com sua palma da mão por cerca de 30 segundos. Certifique-se que o adesivo esteja inteiramente em contato com a sua pele e principalmente que os cantos estejam bem colados na pele.



5. Lave suas mãos com água limpa somente. Não use sabão.

*Como trocar o Durogesic® fentanil transdérmico.*

Após três dias, remova o adesivo. Imediatamente dobre duas vezes o adesivo usado com a face adesiva para dentro e descarte-o em segurança.

Aplique o novo adesivo conforme as instruções, mas nunca no mesmo lugar que o anterior. Escolha outro local de pele íntegra.

Procure anotar, no fundo da embalagem, a data de colocação do adesivo. Isto vai ajudá-lo a usar Durogesic® fentanil transdérmico corretamente.

#### *Como desfazer-se dos adesivos*

Os adesivos usados devem ser dobrados de tal forma que as superfícies adesivas colem uma na outra, e assim sejam jogados fora.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

### **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

#### **Reações**

Como com outros analgésicos potentes, Durogesic® fentanil transdérmico pode, às vezes, causar diminuição da respiração. Se a pessoa que estiver usando Durogesic® fentanil transdérmico estiver respirando muito lentamente ou fracamente, comunique o médico imediatamente. Neste meio tempo, procure manter a pessoa acordada.

As reações adversas mais comuns que podem ser observadas incluem: náusea, vômito, constipação, sonolência, dor de cabeça, tontura, prurido, sudorese e confusão. Outras reações incluem: lentidão de batimento cardíaco, alucinações, bem-estar atípico (euforia), distúrbios urinários e vermelhidão no local de aplicação. Caso ocorra alguma destas reações adversas, procure seu médico para obter a orientação adequada.

Durogesic® fentanil transdérmico pode levar ao hábito. Isto pode ser evitado se você utilizar o medicamento corretamente.

Se um tratamento de longa duração com Durogesic® fentanil transdérmico for interrompido repentinamente, sintomas de abstinência tais como náusea, vômito, diarreia, ansiedade e tremor podem ocorrer. Por esta razão, nunca interrompa o tratamento com Durogesic® fentanil transdérmico sem consultar seu médico. Se ele

considerar a interrupção necessária, siga sempre suas instruções cuidadosamente. Reações adversas similares também podem ocorrer se for feita uma mudança de outro analgésico opióide para Durogesic® fentanil transdérmico. Caso você apresente algum dos efeitos adversos acima, informe seu médico.

### **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

O sinal mais importante da superdose é a depressão da respiração. Se a pessoa está respirando anormalmente (lentamente ou rapidamente), remova o Durogesic® fentanil transdérmico e contacte seu médico imediatamente. Neste meio tempo, procure manter a pessoa acordada.

### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

Conservar a embalagem lacrada, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Certifique-se de que os sachês estejam bem fechados e de que eles não estejam danificados.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

A fentanila é um opióide analgésico, interagindo predominantemente com o receptor opióide " $\mu$ ". Suas ações terapêuticas primárias são analgesia e sedação. As concentrações séricas analgésicas efetivas mínimas de fentanila em pacientes virgens de opióides variam de 0,3-1,5 ng/mL; os efeitos colaterais aumentam em frequência com níveis séricos acima de 2 ng/mL. Tanto a concentração eficaz mínima como a concentração necessária para que ocorram reações adversas relacionadas aos opióides aumentam com a maior exposição do paciente ao fármaco. O índice de desenvolvimento de tolerância é bastante variável entre os pacientes.



### **Propriedades Farmacocinéticas**

Durogesic® fentanil transdérmico proporciona uma liberação sistêmica contínua de fentanila durante as 72 h de aplicação. A fentanila é liberada em taxa relativamente constante, determinado pela membrana de liberação copolímera e da difusão da fentanila através das camadas da pele. Após a aplicação inicial do Durogesic® fentanil transdérmico, as concentrações séricas de fentanila aumentam gradativamente, geralmente nivelando-se entre 12 e 24 horas e permanecendo relativamente constantes durante as 72 h restantes. As concentrações séricas de fentanila alcançadas são proporcionais ao tamanho do adesivo de Durogesic® fentanil transdérmico. Após aplicações repetidas a cada 72 horas, os pacientes atingem um estado de equilíbrio de concentrações séricas que é mantido durante as aplicações subsequentes de adesivos do mesmo tamanho.

Após a remoção do Durogesic® fentanil transdérmico, as concentrações séricas de fentanila diminuem gradativamente, caindo em torno de 50% em 17 horas (variando de 13 a 22 h) depois de uma aplicação de 24 horas. Depois de 72 horas de aplicação, a meia-vida de eliminação tem um período de 20 a 25 horas. A absorção contínua da fentanila a partir da pele contribui para uma eliminação mais lenta do fármaco do soro do que o observado após infusão IV. Pacientes idosos, caquéticos ou debilitados podem ter um clearance reduzido de fentanila e, assim, o fármaco pode ter uma meia-vida de eliminação mais prolongada nestes pacientes.

A fentanila é metabolizada primariamente no fígado. Cerca de 75% da fentanila é excretado na urina, principalmente como metabólitos, com menos de 10% como fármaco não metabolizado. Em torno de 9% da dose é encontrada nas fezes, primariamente como metabólitos. Os valores médios da fração livre de fentanila no plasma são estimados entre 13 e 21%.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia da fentanila transdérmica foi avaliada em 9 estudos clínicos controlados, incluindo mais de 450 pacientes no pós-operatório, utilizando modelos e metodologias similares para comparação com o placebo. A dose de fentanila transdérmica (50, 75 ou 100 mcg/h) foi selecionada para cada estudo com base na severidade da dor prevista. Todos os estudos foram duplo-cegos, randomizados,

com grupos paralelos de estudos em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos onde se esperava uma dor de moderada à intensa.

A eficácia da fentanila transdérmica ficou estabelecida em 7 dos 9 estudos clínicos, sendo que o grupo fentanila usou significativamente menos suplemento analgésico ( $p < 0,1$ ) do que os pacientes do grupo placebo (2-4 vezes mais). A intensidade da dor foi 40-60% menor no grupo fentanila do que no grupo placebo onde os pacientes receberam morfina IM ou analgesia controlada com morfina. Os pacientes usando fentanila transdérmica apresentaram excelente controle da dor com intensidade variando de 2-3 numa escala de 0-9, durante o intervalo de 12 - 24 horas após sua aplicação.<sup>1</sup>

Em um estudo multicêntrico aberto, 40 pacientes com doença neoplásica maligna necessitando de analgesia com opióides, receberam fentanila transdérmica após a dor ter sido estabilizada com o uso de morfina oral. Os adesivos transdérmicos foram trocados a cada 72 horas durante 9 dias, sendo que 21 pacientes receberam 25 mcg/h, 11 receberam 50 mcg/h, 4 receberam 75 mcg/h e 4 receberam 100 mcg/h. Trinta e um pacientes completaram os estudos, sendo que os adesivos de fentanila foram bem tolerados e 82% dos pacientes não tiveram problemas com a aderência. Através desse estudo demonstrou-se que a fentanila promove um alívio da dor em pacientes com câncer equivalente àquele alcançado com a morfina, com benefícios adicionais como redução de efeitos adversos, incluindo uma melhora significativa na qualidade de sono e na vigília matinal ( $p=0,034$  e  $p=0,018$ , respectivamente) e menos náusea, vômito e constipação durante a fase de estabilização ( $p=0,034$ ;  $0,016$  e  $0,022$ , respectivamente).<sup>2</sup>

Em um estudo aberto, 13 crianças com dor por câncer e idade entre 3 anos e 9 meses e 18 anos e 7 meses foram tratadas com fentanila transdérmica por período entre 6 horas e 112 dias. Todas as crianças haviam recebido previamente morfina oral antes de iniciar a fentanila e foram transferidas para fentanila devido a eventos adversos aos opióides orais e baixa adesão ao tratamento por via oral. Doze dos 13 pacientes iniciaram a fentanila em 25 mcg/h e a dose máxima foi 500 mcg/h, com uma dose média de tratamento de 135 mcg/h. A fentanila foi bem tolerada e forneceu alívio eficaz da dor em 11 dos 13 pacientes. Em geral, os pacientes e os pais ficaram satisfeitos com a fentanila, tanto em termos de alívio da dor como na melhora da qualidade de vida.<sup>3</sup>

Este estudo de observação multicêntrico avaliou a eficácia do adesivo de fentanila transdérmica (TTS-Fentanyl) em crianças necessitando de opióides para dor em doença com risco de vida. Quarenta e uma crianças recebendo morfina oral (dose média = 60 mg/dia) foram transferidas para o tratamento com fentanila transdérmica (dose média = 25 mcg/h de acordo com as instruções do fabricante para conversão da dose). Vinte e seis crianças completaram a fase de 15 dias de tratamento, 7 vieram a óbito devido a progressão da doença e 8 foram retiradas do estudo devido a eventos adversos, analgesia inadequada ou mudança para opióides parenterais. Após 15 dias, a dose mediana de fentanila era 75 mcg/h (intervalo de 25-250). Nenhum evento adverso sério foi atribuído à fentanila. Foi observada uma tendência para melhora dos efeitos colaterais e conveniência com a fentanila. Vinte e três dos 26 pais (faltaram 3) e 25 dos 26 investigadores consideraram a fentanila transdérmica melhor que o tratamento anterior. Considerando os registros disponíveis até 15 dias ou até a retirada do estudo, se ocorreu mais cedo, 75% (27/36) relataram que o tratamento com fentanila foi “bom” ou “muito bom”. Os achados sugerem que a fentanila transdérmica é eficaz e aceitável para as crianças e para seus familiares. <sup>4</sup>

#### Referências

1. Southam, M.A. Transdermal Fentanyl Therapy: System Design, Pharmacokinetics and Efficacy. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6(Suppl 3):29-34.
2. Ahmedzai, S et al. Transdermal Fentanyl in Cancer Pain. *J. Drug Dev.* 1994; 6(3): 93-97.
3. Noyes, M e Irving, H. The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care. *American Journal of Hospice & Palliative Care* 2001; 18 (6), 411-416.
4. Hunt, A et al. Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. *Palliative Medicine* 2001; 15: 405-412.

#### **INDICAÇÕES**

Durogesic® fentanil transdérmico é indicado no tratamento da dor crônica e da dor de difícil manejo que necessite de analgesia com opióides, que não pode ser tratada com combinações de paracetamol-opióides, analgésicos não-esteróides ou com opióides de curta duração.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

Contra-indicado em doses excedendo 25 mcg/h para iniciar a terapia opióide, já que é necessário individualizar a dose pela titulação para alcançar os efeitos analgésicos desejados.

Durogesic® fentanil transdérmico é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à fentanila ou aos adesivos do sistema terapêutico.

Contra-indicado no tratamento da dor branda ou intermitente que pode ser tratada com combinações de paracetamol-opioides, analgésicos não-esteróides ou com opioides de curta duração.

Durogesic® fentanil transdérmico é contra-indicado para o tratamento da dor aguda ou da dor pós-operatória, já que não se pode fazer uma titulação adequada das doses em um curto período de uso e porque hipoventilação grave pode ocorrer.

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Durogesic® fentanil transdérmico é um adesivo terapêutico transdérmico que proporciona uma liberação sistêmica contínua de fentanila, um analgésico opióide potente, durante 72 horas.

Durogesic® fentanil transdérmico é uma unidade retangular, transparente, composto de duas camadas, o suporte oclusivo e a camada contendo a fentanila.

Durogesic® fentanil transdérmico está disponível em cinco concentrações diferentes, mas a composição por unidade de área de cada uma delas é idêntica. Os adesivos de 5,25; 10,5; 21,0; 31,5 e 42,0 cm<sup>2</sup> são projetados para liberar respectivamente 12, 25, 50, 75 e 100 mcg/hora de fentanila base na circulação sistêmica, o que representa aproximadamente 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 e 2,4 mg por dia. As doses de Durogesic® fentanil transdérmico devem ser individualizadas de acordo com o estado do paciente e devem ser avaliadas a intervalos regulares após cada aplicação.

Durogesic® fentanil transdérmico deve ser aplicado em pele não irritada e não irradiada em uma superfície plana do dorso ou dos braços ou nas costas. Em crianças, o local preferido é a parte superior das costas a fim de minimizar o potencial da criança remover o adesivo. Os pêlos no local da aplicação (uma área sem pêlos é preferível) devem ser cortados (não raspados) antes da aplicação. Se o

local da aplicação do Durogesic® fentanil transdérmico precisar ser limpo antes da aplicação do adesivo terapêutico, isto deve ser feito apenas com água. Sabões, óleos, loções ou qualquer outro agente que possa irritar a pele ou alterar suas características, não devem ser usados. A pele deve estar completamente seca antes do adesivo ser aplicado.

Durogesic® fentanil transdérmico deve ser aplicado imediatamente após ser retirado da embalagem lacrada. O adesivo transdérmico deve ser pressionado firmemente no local com a palma da mão por aproximadamente 30 segundos, garantindo adesão completa, especialmente nas bordas.

Durogesic® fentanil transdérmico pode ser usado continuamente por 72 h. Caso analgesia seja requerida por mais de 72 h, um novo adesivo deve ser aplicado em um local diferente após a remoção do adesivo anterior. Vários dias devem decorrer antes que um novo adesivo seja aplicado em uma área da pele já utilizada anteriormente.

### **Como desfazer-se dos adesivos**

Os adesivos usados devem ser dobrados de tal forma que as superfícies adesivas colem uma na outra, e assim sejam jogados fora.

## **POSOLOGIA**

### **Determinação da dose inicial**

A dose inicial de Durogesic® fentanil transdérmico deve ser baseada na história de ingestão de opióides dos pacientes, incluindo o grau de tolerância aos opióides, se existir, assim como nas condições gerais e estado médico atuais do paciente.

#### *Adultos*

Em pacientes virgens de opióides, a dose mais baixa de Durogesic® fentanil transdérmico deve ser usada como dose inicial e não deve exceder 25 mcg/h. Posteriormente, a dose deve ser aumentada ou diminuída se necessário, em incrementos de 12 mcg/h ou 25 mcg/h, dependendo da resposta e da necessidade de analgesia adicional. Para converter a dose oral ou parenteral de opióides em doses de Durogesic® fentanil transdérmico, veja o item "Conversão de potência equianalgésica" e a Tabela 1 e a Tabela 2: Dose de Durogesic® fentanil transdérmico recomendada, com base na dose diária oral de morfina.

### Crianças

Durogesic® fentanil transdérmico deve ser administrado apenas em pacientes pediátricos tolerantes a opióides que já estejam recebendo o equivalente a pelo menos 45 mg de morfina oral ao dia. Para converter pacientes pediátricos de opióide oral ou parenteral para Durogesic® fentanil transdérmico, veja o item "Conversão de potência equianalgésica" e a Tabela 1 e a Tabela 2: Dose de Durogesic® fentanil transdérmico recomendada, com base na dose diária oral de morfina.

### Conversão de potência equianalgésica

1. Calcular a dose anterior de analgésicos necessária nas 24 horas.
2. Converter estas doses em doses equianalgésicas orais de morfina usando a Tabela 1. Todas as doses IM ou orais desta tabela são consideradas equivalentes a 10 mg de morfina IM para o efeito analgésico.
3. A Tabela 2 apresenta as doses orais ou IM de morfina em 24 h que são recomendadas para a conversão para cada dose de Durogesic® fentanil transdérmico. Usar esta tabela para obter, da dose calculada de morfina por 24 horas, a dose correspondente de Durogesic® fentanil transdérmico.

**Tabela 1:** Conversão de potência equianalgésica.

Nome da droga	Dose equianalgésica (mg)	
	IM*	Oral
morfina	10	60 (dose parenteral única ou intermitente para dor aguda)
morfina	10	30 (doses parenterais repetidas para dor crônica)**
hidromorfina	1,5	7,5
metadona	10	20
oxicodona	15	30
levorfanol	2	4
oximorfona	1	10 (retal)
heroína	5	60
meperidina	75	-
codeína	130	200
buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)

\* Baseado em estudos com dose única nos quais uma dose IM de cada droga listada foi comparada com morfina para estabelecer a potência relativa. As doses orais são aquelas recomendadas quando da passagem da via parenteral para a via oral.

\*\* A taxa de potência OR/IM de 1: 3 de morfina é embasada na experiência clínica em pacientes com dor crônica.

**Tabela 2:** Dose de Durogesic® fentanil transdérmico recomendada, com base na dose diária oral de morfina<sup>1</sup>.

Dose oral de morfina / 24h (mg/dia)	Dose de Durogesic® fentanil transdérmico (mcg/hora)
< 135 (adultos)	25
45-134 (crianças) <sup>2</sup>	12 -25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

<sup>1</sup>Em estudos clínicos estas faixas de morfina oral diária foram utilizadas como uma base de conversão para Durogesic® fentanil transdérmico.  
<sup>2</sup>A conversão para doses de Durogesic® fentanil transdérmico maiores que 25 mcg/h é a mesma para pacientes adultos e pediátricos.

A avaliação inicial do efeito analgésico máximo do Durogesic® fentanil transdérmico não pode ser feita antes de 24 horas de uso do adesivo. Este tempo é devido ao aumento gradual da concentração sérica de fentanila nas 24 horas que seguem a aplicação do adesivo inicial.

A terapêutica analgésica prévia deve ser, assim, gradualmente interrompida após a aplicação da dose inicial, até que o efeito analgésico eficaz com o Durogesic® fentanil transdérmico seja obtido.

### **Titulação das doses e tratamento de manutenção**

O adesivo de 12 mcg/h que equivale a cerca de 45 mg de morfina oral/dia é particularmente útil para a titulação em doses menores. [A dose real de fentanila liberada é 12,5 mcg/h. A opção por informar a liberação de fentanila/hora deste adesivo como 12 mcg/h (e não 12,5 mcg/h) tem como objetivo evitar erros no ajuste da dose (um incremento equivocado de 125 mcg/h ao invés de 12,5 mcg/h). Esta conduta será adotada também na rotulagem do medicamento.] O adesivo de Durogesic® fentanil transdérmico deve ser substituído a cada 72 horas. A dose deve ser adequada individualmente até que o efeito analgésico tenha sido alcançado. Se a

analgesia for insuficiente após a aplicação inicial, a dose pode ser aumentada após 3 dias. Assim, o ajuste da dose pode ocorrer a cada 3 dias. A titulação das doses deve ser feita normalmente com aumentos de 12 mcg/h ou 25 mcg/hora, mas as necessidades analgésicas suplementares (45 mg/dia de morfina oral equivalem a aproximadamente 12 mcg/h de Durogesic® fentanil transdérmico e 90 mg/dia de morfina oral, equivalem a aproximadamente 25 mcg/h de Durogesic® fentanil transdérmico) e o nível da dor que o paciente apresenta devem ser levados em conta. Para doses superiores a 100 mcg/hora podem ser usados mais de um adesivo por dia. Os pacientes podem necessitar doses suplementares periódicas de um analgésico de curta duração para dores "intercorrentes". Alguns pacientes podem necessitar métodos adicionais ou alternativos de administração de opióides quando as doses de Durogesic® fentanil transdérmico forem superiores a 300 mcg/hora.

### **Interrupção do Durogesic® fentanil transdérmico**

Se a interrupção do Durogesic® fentanil transdérmico for necessária, a substituição por outros opióides deve ser gradual, iniciando com uma dose baixa e aumentando lentamente. Isto é porque os níveis de fentanila caem gradativamente após a remoção do Durogesic® fentanil transdérmico, levando 17 horas ou mais para que as concentrações séricas caiam em 50%. Em geral, a interrupção da analgesia opióide deve ser gradual a fim de prevenir sintomas de abstinência.

Podem ocorrer sintomas de abstinência de opióides em pacientes após a conversão ou o ajuste da dose. (ver item "Reações Adversas")

### **ADVERTÊNCIAS**

Pacientes que apresentaram reações adversas graves devem ser monitorizados durante 24 horas após a remoção do Durogesic® fentanil transdérmico, pois as concentrações séricas de fentanila baixam progressivamente e caem a aproximadamente 50%, cerca de 17 h (entre 13-22 h) mais tarde.

Durogesic® fentanil transdérmico deve ser mantido fora do alcance das crianças antes e após o uso.

Os adesivos de Durogesic® fentanil transdérmico não devem ser cortados..

### **Hipoventilação**



Como com todos os opióides potentes, alguns pacientes podem apresentar hipoventilação importante com Durogesic® fentanil transdérmico, os pacientes devem ser observados para estes efeitos. A hipoventilação pode persistir após a remoção do adesivo terapêutico. A incidência de hipoventilação aumenta com o aumento da dose do Durogesic® fentanil transdérmico. Veja também o item *Superdose* sobre hipoventilação. Drogas com ação sobre o SNC podem aumentar a depressão respiratória (veja o item "Interações Medicamentosas").

### **Doença pulmonar crônica**

Durogesic® fentanil transdérmico pode causar reações adversas mais graves em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras doenças pulmonares. Em tais pacientes, os opióides podem reduzir os movimentos respiratórios e aumentar a resistência das vias aéreas.

### **Dependência e potencial para abuso**

Tolerância e dependência física e psicológica podem aparecer após administração repetida de opióides. Toxicomania iatrogênica pós-administração de opióides é rara. Poderá ocorrer abuso com fentanil de maneira similar a outros agonistas opióides. O abuso ou o uso incorreto intencional de Durogesic® fentanil transdérmico pode resultar em superdose e/ou morte. Pacientes com alto risco de abuso aos opióides podem ainda ser adequadamente tratados com formulações de liberação modificada de opióides, entretanto estes pacientes necessitarão ser monitorados quanto aos sinais de uso incorreto, abuso e adicção.

### **Aumento da pressão intracraniana**

Durogesic® fentanil transdérmico não deve ser usado em pacientes particularmente susceptíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO<sub>2</sub>, tais como aqueles com evidências de aumento da pressão intracraniana, distúrbio da consciência ou coma. Durogesic® fentanil transdérmico deve ser usado com cuidado em pacientes com tumores cerebrais.

Os opióides podem obscurecer o curso clínico dos pacientes com ferimentos na cabeça.

**Doença cardíaca**

A fentanila pode produzir bradicardia e deve ser administrada com cuidado a pacientes com bradiarritmias.

**Doença hepática**

Como a fentanila é metabolizada em metabólitos inativos no fígado, doenças hepáticas podem retardar sua eliminação. Em pacientes com cirrose hepática, a farmacocinética de uma aplicação única de Durogesic® fentanil transdérmico não foi alterada, apesar das concentrações séricas tenderem a ser maiores nestes pacientes. Pacientes com disfunção hepática devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose de Durogesic® fentanil transdérmico deve ser reduzida, se necessário.

**Doença renal**

Menos de 10% da fentanila é excretada de forma inalterada pelo rim e, contrariamente à morfina, não há metabólitos ativos conhecidos eliminados pelo rim. Dados obtidos com fentanila intravenosa em pacientes com insuficiência renal sugerem que o volume de distribuição da fentanila pode ser alterado pela diálise. Isto pode afetar as concentrações séricas. Se pacientes com disfunção renal receberem Durogesic® fentanil transdérmico, eles devem ser observados cuidadosamente para sinais de toxicidade da fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário.

**Febre / Exposição a fontes de calor**

O modelo farmacocinético do Durogesic® fentanil transdérmico sugere que as concentrações séricas de fentanila podem aumentar em cerca de um terço se ocorrer aumento da temperatura cutânea. Portanto, os pacientes com febre devem ser monitorizados para os efeitos colaterais dos opióides e a dose de Durogesic® fentanil transdérmico deve ser ajustada se necessário. Todos os pacientes devem ser advertidos para evitarem a exposição do local da aplicação do Durogesic® fentanil transdérmico a fontes diretas de calor externo, tais como bolsas de calor, cobertores elétricos, camas de água aquecida, calor ou lâmpadas de bronzamento, banho de sol intensivo, bolsas de água quente, saunas e banhos longos quentes em banheiras de hidromassagem.

### **Uso em crianças**

O uso de Durogesic® fentanil transdérmico não foi avaliado em crianças com idade inferior a 2 anos. Durogesic® fentanil transdérmico deve ser administrado apenas a crianças tolerantes a opióides com 2 anos de idade ou maiores. A fim de prevenir a ingestão acidental do adesivo, recomenda-se cautela na escolha do local de aplicação em crianças e o monitoramento cuidadoso da fixação do adesivo.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Durogesic® fentanil transdérmico pode prejudicar a habilidade mental e/ou física necessária para a execução de tarefas potencialmente perigosas como dirigir um carro ou operar máquinas.

### **Gravidez (Categoria C) e Lactação**

Não existem dados adequados com o uso de Durogesic® fentanil transdérmico em gestantes. Estudos em animais mostraram alguma toxicidade reprodutiva. O risco potencial para seres humanos é desconhecido. A síndrome de abstinência em neonatos foi relatada em neonatos de mães com uso crônico de Durogesic® fentanil transdérmico durante a gravidez. Durogesic® fentanil transdérmico não deve ser usado durante a gravidez exceto se claramente necessário.

O uso de Durogesic® fentanil transdérmico durante o parto não é recomendado pois a fentanila atravessa a placenta e pode causar depressão respiratória em neonatos. A fentanila é excretada no leite humano e pode causar sedação/hipoventilação no neonato. Portanto, Durogesic® fentanil transdérmico não é recomendado para uso em lactantes.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

Dados do uso endovenoso de fentanila sugerem que pacientes idosos podem apresentar um clearance reduzido, uma meia-vida prolongada e podem ser mais sensíveis ao fármaco do que pacientes mais jovens. Em estudos com Durogesic® fentanil transdérmico, a farmacocinética da fentanila em pacientes idosos não foi

diferente daquela observada em pacientes mais jovens, apesar das concentrações séricas tenderem a ser maiores. Pacientes idosos devem ser cuidadosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose deve ser reduzida se necessário.

Durogesic® fentanil transdérmico não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Pacientes com disfunção hepática e renal devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose de Durogesic® fentanil transdérmico deve ser reduzida, se necessário. (veja também o item "Advertências")

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O uso concomitante de outros depressores do SNC, incluindo opióides, sedativos, hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazinas, tranquilizantes, relaxantes musculares, anti-histamínicos sedativos e bebidas alcoólicas, pode produzir efeitos depressores aditivos; pode ocorrer hipotensão, hipoventilação e sedação profunda ou coma. Assim, o uso concomitante de alguns desses fármacos com Durogesic® fentanil transdérmico necessita cuidado especial e observação do paciente.

A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada, principalmente pelo CYP3A4.

O itraconazol (um potente inibidor do CYP3A4) administrado por via oral durante 4 dias na dose de 200 mg/dia não teve efeito significativo sobre a farmacocinética da fentanila IV.

O ritonavir oral (um dos inibidores mais potentes do CYP3A4) reduziu a depuração da fentanila IV em dois terços.

O uso concomitante de fentanila transdérmica com inibidores potentes do CYP3A4, tais como o ritonavir, pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de fentanila, que poderia elevar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como os adversos, e pode causar uma depressão respiratória séria. Nesta situação, são apropriados cuidado especial e observação do paciente. O uso concomitante de ritonavir e fentanila transdérmica não é recomendado, a menos que o paciente seja cuidadosamente monitorizado.

Quando uma terapêutica combinada for necessária, a dose de um ou de ambos os agentes deve ser reduzida em no mínimo 50%.

- Anticolinérgicos ou outros medicamentos com atividade anticolinérgica podem resultar em risco aumentado de constipação severa, a qual pode acarretar em paralisia do íleo ou retenção urinária.
- Antidiarréicos e antiperistálticos podem aumentar o risco de constipação severa e depressão do SNC.
- Anti-hipertensivos, diuréticos ou medicamentos produtores de hipotensão: os efeitos hipotensores desses medicamentos podem ser aumentados.
- Inibidores da MAO.
- Bloqueadores neuromusculares.

### REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo de Durogesic® fentanil transdérmico (25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h ou 100 mcg/h), pacientes com câncer e dor crônica foram tratados inicialmente com morfina por via oral e estabilizados com Durogesic® fentanil transdérmico por um período de 15 dias para atingir o alívio adequado da dor. Depois deste período de 15 dias, os pacientes foram incluídos de forma aleatória, em estudo duplo-cego, em que uma dose de Durogesic® fentanil transdérmico utilizada na fase de estabilização ou placebo foi utilizada por um período de 9 dias. Os eventos adversos relatados por 1% ou mais dos pacientes tratados com Durogesic® fentanil transdérmico durante o período duplo-cego e relatados com uma frequência maior que o placebo estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Eventos adversos com incidência  $\geq 1\%$  e eventos relatados com maior frequência com Durogesic® fentanil transdérmico do que com placebo durante o tratamento duplo-cego.

Eventos adversos por órgão ou sistemas	Durogesic® <sup>a</sup> fentanil transdérmico	Placebo
	% (N = 47)	% (N = 48)
<b>Infecções e Infestações</b>		
Abcesso	2,1	0
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>		
Vertigem	2,1	0
<b>Distúrbios Vasculares</b>		
Hemorragia	2,1	0
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>		
Vômito	4,3	0

Dor abdominal	2,1	0
<b>Distúrbios Hepatobiliares</b>		
Icterícia	2,1	0

<sup>a</sup>: Doses de 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h ou 100 mcg/h.

O perfil de eventos adversos em crianças e adolescentes tratados com Durogesic® fentanil transdérmico foi similar ao observado em adultos. Na população pediátrica não foi identificado risco além daquele esperado com o uso de opióides para o alívio da dor associada a doença grave e parece não haver nenhum risco pediátrico específico associado ao Durogesic® fentanil transdérmico em crianças com 2 anos de idade quando usado conforme a indicação. Eventos adversos muito comuns relatados em estudos clínicos em crianças foram febre, vômito e náusea.

### **Dados de Pós-comercialização**

As reações adversas de relatos espontâneos durante a experiência mundial de pós-comercialização envolvendo todas as indicações de Durogesic® fentanil transdérmico estão descritas abaixo. As reações adversas estão apresentadas por sistema ou órgão e ordenadas por frequência, usando a seguinte convenção:

Muito comum:  $\geq 10\%$ ; Comum:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ; Incomum:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ; Raro:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ; Muito raro:  $< 0,01\%$ .

A frequência observada reflete as taxas de reações adversas relatadas espontaneamente e não representa a incidência real ou a frequência como observada em estudos clínicos ou epidemiológicos. Em cada categoria de frequência, as reações adversas são listadas em ordem decrescente de acordo com a gravidade ou significância clínica.

#### *Distúrbios do sistema imune*

Muito raro: choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactóide.

#### *Distúrbios da nutrição e metabolismo*

Muito raro: anorexia.

#### *Transtornos psiquiátricos*

Muito raro: depressão, estado confusional, alucinação, ansiedade, euforia, agitação e insônia.

#### *Distúrbios do sistema nervoso*

Muito raro: convulsões (incluindo convulsões tipo clônicas ou grande mal), amnésia, sonolência, vertigem, cefaléia, tremor e parestesia.

#### *Distúrbios cardíacos*

Muito raro: taquicardia, bradicardia.

#### *Distúrbios renais e urinários*

Muito raro: retenção urinária.

#### *Distúrbios vasculares*

Muito raro: hipotensão, hipertensão.

#### *Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino*

Muito raro: depressão respiratória (incluindo desconforto respiratório, apnéia e bradipnéia) (ver item "Superdose"), hipoventilação e dispnéia.

#### *Distúrbios gastrintestinais*

Muito raro: náusea, vômito, constipação, diarreia, dispepsia, boca seca.

#### *Distúrbios da pele e tecido subcutâneo*

Muito raro: "rash", eritema, prurido, aumento da transpiração.

#### *Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas*

Muito raro: disfunção sexual

#### *Distúrbios gerais e condições do local de administração*

Muito raro: síndrome de abstinência, astenia e reação no local de aplicação.

Sintomas de abstinência aos opióides (tais como náusea, vômito, diarreia, ansiedade e tremor) são possíveis em alguns pacientes após a conversão do analgésico opióide prévio para Durogesic® fentanil transdérmico ou se o tratamento for interrompido abruptamente.

Da mesma forma que para outros analgésicos opióides, tolerância, dependência física e psicológica podem se desenvolver com o uso repetido de Durogesic® fentanil transdérmico.

Foi relatado muito raramente que neonatos apresentaram síndrome de abstinência quando suas mães fizeram uso crônico de Durogesic® fentanil transdérmico durante a gravidez (Veja o item "Gravidez e Lactação")

## **SUPERDOSE**

### **Sintomas**

As manifestações da superdose da fentanila são uma extensão de suas ações farmacológicas, sendo o efeito mais grave a hipoventilação.

## **Tratamento**

Para o manejo da hipoventilação, as medidas imediatas incluem a remoção do adesivo de Durogesic® fentanil transdérmico e o estímulo físico ou verbal do paciente. Estas ações podem ser seguidas pela administração de um antagonista opióide específico como a naloxona. A hipoventilação subsequente a uma superdose pode exceder em duração ao efeito do antagonista opióide. O intervalo entre as doses endovenosas do antagonista deve ser cuidadosamente decidido devido à possibilidade de re-narcotização após a remoção do adesivo; a administração repetida ou em infusão contínua da naloxona pode ser necessária. A reversão do efeito narcótico pode desencadear dor aguda e liberação de catecolaminas.

Se o estado clínico do paciente exigir pode ser necessário intubação orotraqueal com respiração assistida ou controlada e administração de oxigênio.

Cuidados devem ser tomados para manter uma adequada temperatura corporal e um adequado equilíbrio hidroeletrolítico.

Se ocorrer hipotensão grave ou prolongada, a possibilidade de hipovolemia deve ser considerada e tratada adequadamente com reposição de fluidos.

## **ARMAZENAGEM**

Conservar a embalagem em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

CNPJ 51780468000268

MS -1.1236.0027

Farmacêutico responsável: Marcos R Pereira CRF/SP n° 12304

Fabricado por:

**ALZA IRELAND Ltd.**

Cahir Road, Co, Pipperry, Cashel - Irlanda

Importado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Presidente Dutra, km 154.



São José dos Campos - SP

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

[www.janssen-cilag.com.br](http://www.janssen-cilag.com.br)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.