

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Durogesic® D-Trans

fentanila

adesivos

APRESENTAÇÕES

Adesivos de 2,1 mg, 4,2 mg, 8,4 mg ou 16,8 mg de fentanila por adesivo em embalagem com 5 adesivos.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

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 ²	2,1 mg	12 mcg/h ^a
Durogesic® D-Trans 25 mcg/h	10,5 cm ²	4,2 mg	25 mcg/h
Durogesic® D-Trans 50 mcg/h	21,0 cm ²	8,4 mg	50 mcg/h
Durogesic® D-Trans 100 mcg/h	42,0 cm ²	16,8 mg	100 mcg/h

Excipientes: solução de adesivo poliacrilato, filme de poliéster siliconizado (2 mil e 3 mil), filme de poliéster/EVA.

^a 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, que pode ser prescrita quando se utilizam múltiplos adesivos). Esta conduta é adotada também na rotulagem do medicamento.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Durogesic® D-Trans é indicado no tratamento da dor crônica e da dor de difícil manejo que necessite de analgesia com opioides, que não pode ser tratada com combinações de paracetamol-opioides, analgésicos não esteroides ou com opioides de curta duração.

2. 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 gravidade 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 a 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.¹

Em um estudo multicêntrico aberto, 40 pacientes com doença neoplásica maligna necessitando de analgesia com opioides, 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 do sono e na vigilância 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).²

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 opioides 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.³

Este estudo de observação multicêntrico avaliou a eficácia do adesivo de fentanila transdérmica (TTS-Fentanyl) em crianças necessitando de opioides 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 opioides parenterais. Após 15 dias, a dose mediana de fentanila era de 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.⁴

Referências bibliográficas

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 pediatric palliative care population. *Palliative Medicine* 2001; 15: 405-412.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A fentanila é um opioide analgésico, interagindo predominantemente com o receptor opioide " μ ". Suas ações terapêuticas primárias são analgesia e sedação. As concentrações séricas analgésicas efetivas mínimas de fentanila em pacientes virgens de opioides variam de 0,3-1,5 ng/mL; os efeitos colaterais aumentam em frequência com concentrações séricas acima de 2 ng/mL. Tanto a concentração eficaz mínima quanto a concentração tóxica necessária para que ocorram reações adversas aumentam com o aumento da tolerância. O índice de desenvolvimento de tolerância é bastante variável entre os indivíduos.

Durogesic® D-Trans é absorvido lentamente através da pele e, portanto, pode demorar cerca de 24 horas para o seu efeito analgésico inicial ser alcançado.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Durogesic® D-Trans proporciona uma liberação sistêmica contínua de fentanila durante as 72 horas do período de aplicação. A fentanila é liberada em uma taxa relativamente constante. O gradiente de concentração existente entre o sistema e a mais baixa concentração presente na pele determina a liberação do medicamento. Após a aplicação inicial do **Durogesic® D-Trans**, as concentrações séricas de fentanila aumentam gradativamente, geralmente nivelando-se entre 12 e 24 horas e permanecendo relativamente constantes durante as 72 horas restantes do período de aplicação. As concentrações séricas de fentanila alcançadas são proporcionais ao tamanho do adesivo de **Durogesic® D-Trans**. Ao término da segunda aplicação, feita a cada 72 horas, a concentração sérica atinge o estado de equilíbrio e é mantida durante as aplicações subsequentes do adesivo do mesmo tamanho. Os valores de ASC e $C_{\text{máx}}$ ao longo de um intervalo de dosagem no estado estacionário são aproximadamente 40% mais elevados do que após uma única aplicação.

Um modelo farmacocinético sugeriu que as concentrações séricas de fentanila podem aumentar em 14% (variando de 0 - 26%) se um novo adesivo for aplicado após 24 horas, ao invés das 72 horas recomendadas.

A elevação da temperatura da pele pode aumentar a absorção de fentanila aplicada transdermicamente (vide “Advertências e Precauções”). Um aumento na temperatura da pele através da aplicação de uma almofada de aquecimento em baixa configuração sobre o sistema **Durogesic® D-Trans** durante as primeiras 10 horas de uma única aplicação aumentou o valor médio da ASC da fentanila em 2,2 vezes e a concentração média no final da aplicação de calor em 61%.

Distribuição

A fentanila é rapidamente distribuída a vários tecidos e órgãos, conforme indicado pelo grande volume de distribuição (3 a 10 L/kg após administração intravenosa em pacientes). A fentanila se acumula no músculo esquelético e na gordura e é liberada lentamente no sangue. Em um estudo com pacientes oncológicos tratados com fentanila transdérmica, a ligação às proteínas plasmáticas foi, em média, de 95% (intervalo 77-100%). A fentanila atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Também atravessa a placenta e é excretada no leite materno.

Metabolismo

A fentanila é um fármaco altamente depurado e é rápida e extensivamente metabolizada no fígado, principalmente pela CYP3A4. O principal metabólito, norfentanila, é inativo. A pele não parece metabolizar a fentanila administrada por via transdérmica. Isso foi determinado em um ensaio com queratinócitos humanos e em estudos clínicos em que 92% da dose liberada através do sistema foi contabilizada como fentanila inalterada, que apareceu na circulação sistêmica.

Eliminação

Após a remoção do **Durogesic® D-Trans**, as concentrações séricas de fentanila diminuem gradativamente, reduzindo em torno de 50% em cerca de 17 horas (variando de 13 - 22) depois de uma aplicação de 24 horas. Depois de 72 horas de aplicação, a meia-vida média varia de 20 - 27 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 intravenosa, em que a meia-vida aparente é de aproximadamente 7 (variando de 3 - 12) horas.

Dentro de 72 horas após a administração de fentanila intravenosa, aproximadamente 75% da dose de fentanila é excretada na urina, principalmente como metabólitos, com menos de 10% como fármaco não metabolizado. Em torno de 9% da dose é encontrada nas fezes, principalmente como metabólitos.

Populações especiais

Idosos

Dados de estudos do uso intravenoso de fentanila sugerem que pacientes idosos podem apresentar uma depuração reduzida, uma meia-vida prolongada e podem ser mais sensíveis ao medicamento do que pacientes mais jovens. Em um estudo conduzido com **Durogesic® D-Trans**, a farmacocinética da fentanila em indivíduos idosos saudáveis não foi significativamente diferente daquela observada em pacientes saudáveis mais jovens, embora as concentrações séricas máximas tenderam a ser menores e os valores de meia-vida média foram prolongados em aproximadamente 34 horas. Pacientes idosos devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade de fentanila e a dose reduzida, se necessário (vide “Advertências e Precauções”).

Crianças

Durogesic® D-Trans não foi avaliado em crianças menores de 2 anos. As concentrações de fentanila foram medidas em mais de 250 crianças com idades entre 2 e 17 anos que receberam adesivos de fentanila na faixa de dose de 12 a 300 mcg/hora. Ajustando-se para o peso corpóreo, a depuração (L/h/kg) parece ser aproximadamente 80% maior em crianças de 2 a 5 anos e 25% maior em crianças de 6 a 10 anos quando comparadas com crianças de 11 a 16 anos de idade, nas quais se espera que tenham uma depuração semelhante à dos adultos. Esses achados foram considerados para determinar as doses recomendadas para pacientes pediátricos. **Durogesic® D-Trans** deve ser administrado somente em crianças com 2 anos ou mais de idade tolerantes a opioides (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Insuficiência hepática

Em um estudo conduzido com pacientes com cirrose hepática, a farmacocinética de uma aplicação única de 50 µg/h de **Durogesic® D-Trans** foi avaliada. Embora o $t_{\text{máx}}$ e $t_{1/2}$ não tenham sido alterados, a média plasmática de $C_{\text{máx}}$ e os valores de ASC (área sob a curva) aumentaram aproximadamente 35% e 73%, respectivamente, nesses pacientes.

Baseado em um modelo farmacocinético populacional, os dados simulados em pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática tratados com fentanila transdérmica sugerem que a ASC em estado estacionário de pacientes com doença hepática Grau B (escore Child-Pugh 8) e Grau C (escore Child-Pugh 12,5) seria aproximadamente 1,36 e 3,72 vezes maior, respectivamente, em comparação aos pacientes com função hepática normal (Grau A [escore Child-Pugh 5,5]).

Pacientes com insuficiência hepática devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose de **Durogesic® D-Trans** reduzida, se necessário (vide “Advertências e Precauções”).

Insuficiência renal

Dados obtidos através de um estudo em que a fentanila foi administrada por via intravenosa em pacientes submetidos a transplante renal, sugerem que a depuração da fentanila pode ser reduzida nessa população de pacientes. Se os pacientes com insuficiência renal receberem **Durogesic® D-Trans**, devem ser observados cuidadosamente para sinais de toxicidade à fentanila e a dose reduzida, se necessário (vide “Advertências e Precauções”).

Dados pré-clínicos de segurança

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Assim como outros analgésicos opioides, a fentanila mostrou *in vitro*, efeitos mutagênicos em um ensaio de cultura de células de mamíferos, apenas em concentrações citotóxicas e juntamente com ativação metabólica. A fentanila não mostrou evidência de mutagenicidade quando testada em estudos *in vivo* com roedores e ensaios bacterianos. Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos conduzido em ratos, a fentanila não foi associada com aumento da incidência de tumores em doses subcutâneas de até 33 mcg/kg/dia em machos ou 100 mcg/kg/dia em fêmeas (0,16 e 0,39 vezes a exposição diária em seres humanos através do adesivo de 100 mcg/h, baseada na comparação da ASC_{0-24h}).

Fertilidade

Alguns testes em ratos mostraram redução da fertilidade, assim como mortalidade embrionária. Estes achados estavam relacionados a toxicidade materna e não a um efeito direto do medicamento no desenvolvimento do embrião. Não houve nenhuma evidência de efeitos teratogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Durogesic® D-Trans é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à fentanila ou aos adesivos presentes no sistema terapêutico.

Durogesic® D-Trans é contraindicado para o tratamento da dor aguda ou da dor pós-operatória, pois não permite ajuste de dose durante uso em curto período e porque pode ocorrer hipoventilação grave ou de risco à vida.

Durogesic® D-Trans é contraindicado em pacientes com depressão respiratória significativa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes que apresentarem reações adversas graves devem ser monitorados por pelo menos 24 horas ou mais após a remoção do **Durogesic® D-Trans**, conforme os sintomas clínicos se apresentarem, pois, as concentrações séricas de fentanila diminuem progressivamente e são reduzidas em aproximadamente 50%, 20 a 27 horas mais tarde.

Durogesic® D-Trans deve ser mantido fora do alcance das crianças antes e após o uso.

Os adesivos de **Durogesic® D-Trans** não devem ser cortados. Adesivos que foram divididos, cortados ou danificados de qualquer outra maneira não devem ser utilizados.

Estados virgens de tratamento com opioides e não tolerantes a opioides

O uso do sistema transdérmico **Durogesic® D-Trans** em pacientes sem tratamento prévio com opioides tem sido associado a casos muito raros de depressão respiratória significativa e/ou fatalidade quando usado como primeiro tratamento com opioides. O potencial para hipoventilação grave ou fatal existe mesmo se a mais baixa dose de **Durogesic® D-Trans** sistema transdérmico for usada para iniciar o tratamento em pacientes virgens de tratamento com opioides, especialmente em idosos ou pacientes com insuficiência hepática ou renal. A tendência de desenvolvimento de tolerância varia amplamente entre os indivíduos. É recomendado que **Durogesic® D-Trans** seja usado em pacientes que tenham demonstrado tolerância a opioides (vide “Posologia e Modo de Usar – Determinação da dose inicial, Adultos e Crianças”).

Depressão respiratória

Como com todos os opioides potentes, alguns pacientes podem apresentar depressão respiratória significativa com **Durogesic® D-Trans**, devendo os pacientes ser observados para estes efeitos. A depressão respiratória pode persistir após a remoção do adesivo **Durogesic® D-Trans**. A incidência de depressão respiratória aumenta com o aumento da dose de **Durogesic® D-Trans** (vide “Superdose”, sobre depressão respiratória). Medicamentos com ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) podem aumentar a depressão respiratória (vide “Interações Medicamentosas”).

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, como síndromes da apneia do sono (incluindo apneia central do sono [ACS]) e hipoxia (incluindo hipoxia relacionada ao sono) (vide “Reações Adversas”). O uso de opioides aumenta o risco de ACS de maneira dose-dependente. Avalie os pacientes de maneira contínua para o aparecimento de uma nova apneia do sono ou uma piora da apneia do sono existente. Nesses pacientes, considere reduzir ou interromper o tratamento com opioides, se apropriado, usando as melhores práticas para redução gradual dos opioides. (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Doença pulmonar crônica

Durogesic® D-Trans pode causar reações adversas mais severas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras doenças pulmonares. Em tais pacientes, os opioides 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 opioides. Os riscos são maiores em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doenças mentais (por exemplo, depressão maior). Não interrompa abruptamente **Durogesic® D-Trans** em um paciente fisicamente dependente de opioides. Existem relatos de que a redução rápida de **Durogesic® D-Trans** em um paciente fisicamente dependente de opioides pode levar a sérios sintomas de abstinência e dor não controlada (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Poderá ocorrer abuso com fentanila de maneira similar a outros agonistas opioides. O abuso ou o uso incorreto intencional de **Durogesic® D-Trans** pode resultar em superdose e/ou morte. Pacientes com alto risco de abuso aos opioides podem ainda ser adequadamente tratados com formulações de liberação modificada de opioides, entretanto estes pacientes exigirão monitoramento quanto aos sinais de uso incorreto, abuso e dependência.

Condições do Sistema Nervoso Central, incluindo aumento da pressão intracraniana

Durogesic® D-Trans deve ser usado com cautela em pacientes que podem estar particularmente suscetíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO₂, tais como aqueles com evidências de aumento da pressão intracraniana, distúrbio da consciência ou coma. **Durogesic® D-Trans** deve ser usado com cuidado em pacientes com tumores cerebrais.

Doença cardíaca

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

Insuficiência hepática

Como a fentanila é metabolizada em metabólitos inativos no fígado, uma insuficiência hepática pode retardar sua eliminação. Se pacientes com insuficiência hepática receberem **Durogesic® D-Trans**, eles devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose de **Durogesic® D-Trans** reduzida, se necessário (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Insuficiência 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. Se pacientes com disfunção renal receberem **Durogesic® D-Trans**, eles devem ser observados cuidadosamente para sinais de toxicidade da fentanila e a dose reduzida, se necessário. Embora não seja esperado que o comprometimento da função renal afete a eliminação da fentanila em uma extensão clinicamente relevante, recomenda-se precaução porque a farmacocinética da fentanila não foi avaliada nesta população de pacientes (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

O tratamento só deve ser considerado se os benefícios superarem os riscos.

Febre/Aplicação de calor externo

O modelo farmacocinético sugere que as concentrações séricas de fentanila podem aumentar em cerca de um terço se ocorrer aumento da temperatura cutânea para 40°C. Portanto, os pacientes com febre devem ser monitorados para os efeitos colaterais dos opioides e a dose de **Durogesic® D-Trans** deve ser ajustada se necessário. Existe um potencial para o aumento da liberação de fentanila do sistema dependente da temperatura, resultando em uma possível superdose e morte. Um estudo de farmacologia clínica conduzido em indivíduos adultos e saudáveis demonstrou que a aplicação de calor sobre o sistema **Durogesic® D-Trans** aumentou os valores médios de ASC em 120% e os valores de C_{máx} média em 61% de fentanila.

Todos os pacientes devem ser advertidos para evitarem a exposição do local da aplicação do **Durogesic® D-Trans** a fontes diretas de calor externo, tais como bolsas de calor, cobertores elétricos, camas de água aquecida, lâmpadas de calor ou bronzamento, banho de sol intensivo, bolsas de água quente, banhos longos quentes, saunas e banheiras quentes de hidromassagem.

Síndrome serotoninérgica

Recomenda-se cautela quando **Durogesic® D-Trans** for coadministrado com outros medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial de ameaça à vida pode ocorrer com o uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tais como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) e Inibidores de Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada (vide “Interações Medicamentosas”).

A síndrome serotoninérgica pode incluir alterações no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, o tratamento com **Durogesic® D-Trans** deve ser interrompido.

Interações com outros medicamentos

- Interação com inibidores do CYP3A4

O uso concomitante de **Durogesic® D-Trans** com inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de fentanila, que podem elevar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como os adversos, e pode causar uma depressão respiratória séria. Nesta situação, são apropriados o monitoramento e observação de perto do paciente. Portanto, o uso concomitante de inibidores do CYP3A4 e fentanila transdérmica não é recomendado, a menos que o paciente seja monitorado rigorosamente. Os pacientes, especialmente aqueles que estão recebendo **Durogesic® D-Trans** e inibidores do CYP3A4, devem ser monitorados para sinais de depressão respiratória e ajustes de dose devem ser feitos, se necessário (vide “Interações Medicamentosas”).

- Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo álcool, benzodiazepínicos e algumas drogas ilícitas

O uso concomitante de **Durogesic® D-Trans** com depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool, benzodiazepínicos e algumas drogas ilícitas, pode aumentar desproporcionalmente os efeitos depressores do SNC, tais como sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Se o uso concomitante de **Durogesic® D-Trans** com um depressor do SNC for clinicamente necessário, devem ser prescritas as dosagens efetivas mais baixas e a duração mínima para ambos os medicamentos, e acompanhamento rigoroso dos pacientes com sinais de depressão respiratória e sedação (vide “Interações Medicamentosas”).

Exposição acidental por transferência de adesivo

A transferência acidental do adesivo de fentanila para a pele de um não usuário (particularmente para uma criança), enquanto estiver compartilhando a cama ou estando em contato físico próximo com o usuário de adesivo, pode resultar em superdose de opioide para o não usuário. Os pacientes devem ser alertados que se ocorrer uma transferência acidental do adesivo, o adesivo transferido deve ser imediatamente removido da pele do não usuário (vide “Superdose”).

Uso em idosos

Dados de estudos do uso intravenoso de fentanila sugerem que pacientes idosos podem apresentar uma depuração reduzida, uma meia-vida prolongada e podem ser mais sensíveis ao medicamento do que pacientes mais jovens. Se pacientes idosos receberem **Durogesic® D-Trans**,

esses devem ser cuidadosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose reduzida, se necessário (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Trato gastrointestinal

Os opioides aumentam o tônus e diminuem as contrações propulsivas da musculatura lisa do trato gastrointestinal. O prolongamento resultante do tempo do trânsito gastrointestinal pode ser responsável pelo efeito constipante da fentanila. Os pacientes devem ser aconselhados sobre as medidas para prevenir constipação e deve ser considerado o uso profilático de laxativos. Deve-se ter cuidado em especial em pacientes com constipação crônica. Se há suspeita ou presença de íleo paralítico, o tratamento com **Durogesic® D-Trans** deve ser interrompido.

Uso em crianças

Durogesic® D-Trans não foi avaliado em crianças menores de 2 anos. **Durogesic® D-Trans** deve ser administrado somente em crianças com 2 anos ou mais de idade tolerantes a opioides (vide “Posologia e Modo de Usar”).

A fim de prevenir a ingestão acidental do adesivo por crianças, recomenda-se cautela na escolha do local de aplicação (vide “Instruções de utilização/tratamento e eliminação”) e o monitoramento cuidadoso da fixação do adesivo.

Hiperalgisia induzida por opioide

Hiperalgisia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide na qual há aumento na percepção da dor apesar de exposição estável ou crescente ao opioide. Difere da tolerância, na qual são necessárias doses mais altas de opioide para obter o mesmo efeito analgésico ou tratar a dor recorrente. A HIO pode se manifestar como níveis aumentados de dor, dor mais generalizada (isto é, menos localizada) ou dor a estímulos comuns (isto é, não dolorosos) (alodinia) sem evidência de progressão da doença. Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioide deve ser diminuída ou reduzida gradativamente, se possível.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Durogesic® D-Trans 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

Gravidez

Não existem dados adequados com o uso de **Durogesic® D-Trans** em gestantes. Estudos em animais mostraram alguma toxicidade reprodutiva (vide “Dados pré-clínicos de segurança”). O risco potencial para seres humanos é desconhecido, contudo, em humanos, foi descoberto que a fentanila como anestésico intravenoso atravessa a placenta durante a gravidez. A síndrome de abstinência neonatal foi relatada em recém-nascidos com uso materno crônico de **Durogesic® D-Trans** durante a gravidez. **Durogesic® D-Trans** não deve ser usado durante a gravidez exceto se claramente necessário.

O uso de **Durogesic® D-Trans** durante o parto não é recomendado, pois não deve ser usado no gerenciamento de dores agudas ou pós-operatórias (vide “Contraindicações”). Além disso, porque a fentanila atravessa a placenta, o uso de **Durogesic® D-Trans** durante o parto poderá resultar em depressão respiratória em recém-nascidos.

Lactação

A fentanila é excretada no leite humano e pode causar sedação/depressão respiratória em lactentes. Portanto, **Durogesic® D-Trans** não é recomendado para uso em lactantes.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, a fentanila apresenta um potencial para interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Os vários tipos de interação, as recomendações gerais associadas e listas de exemplos são descritas abaixo. Essas listas de exemplos não são abrangentes e, portanto, recomenda-se que a bula de cada medicamento que é coadministrado com fentanila seja consultada para informações relacionadas a vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas com relação à coadministração.

Interações farmacodinâmicas

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo álcool e algumas drogas ilícitas

Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico. O uso concomitante de **Durogesic® D-Trans** com outros depressores do sistema nervoso central, incluindo benzodiazepinas e outros sedativos/hipnóticos, opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, tranquilizantes, relaxantes músculo-esqueléticos, anti-histamínicos sedativos e álcool e algumas drogas ilícitas pode desproporcionalmente aumentar os efeitos depressores no sistema nervoso central; pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte. O uso concomitante de depressores do SNC, incluindo álcool e algumas drogas ilegais, e **Durogesic® D-Trans** não é recomendado (vide “Advertências e Precauções”). O uso concomitante de alguns desses fármacos com **Durogesic® D-Trans** requer cuidado especial e observação do paciente.

Inibidores da Monoamina oxidase (IMAOs)

Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico. **Durogesic® D-Trans** não é recomendado para uso em pacientes que requerem administração concomitante de um IMAO, incluindo fenelzina, tranilcipromina e linezolida (vide “Medicamentos Serotoninérgicos”). Foram relatadas interações severas e imprevisíveis com IMAOs, envolvendo a potencialização dos efeitos opioides ou potencialização dos efeitos serotoninérgicos. Dessa forma, **Durogesic® D-Trans** não deve ser usado em até 14 dias após a descontinuação do tratamento com IMAOs.

Medicamentos serotoninérgicos

Efeito farmacodinâmico aditivo ou sinérgico. A coadministração de fentanila com um agente serotoninérgico, como um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS), Inibidor de Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN), Antidepressivos tricíclicos (ADTs), triptanos, antagonistas dos receptores 5-HT₂ e medicamentos que afetam o sistema neurotransmissor da serotonina (por exemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) e alguns relaxantes musculares (por exemplo, ciclobenzaprina, metaxalona) pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição de potencial ameaça à vida.

Use concomitantemente com cautela. Observe atentamente o paciente, particularmente durante o início do tratamento e ajustes de dose (vide “Advertências e Precauções”).

Quando uma terapêutica combinada for necessária, a dose de um ou de ambos os agentes deve ser reduzida.

Interações farmacocinéticas

Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Inibição do metabolismo da fentanila, uma vez que fentanila é principalmente metabolizada pelo CYP3A4. O uso concomitante de fentanila com inibidores do CYP3A4, como amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, troleandomicina, verapamil e voriconazol, 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. Espera-se que a extensão da interação com inibidores potentes do CYP3A4 seja maior do que com inibidores fracos ou moderados do CYP3A4. Foram notificados casos de depressão

respiratória grave após coadministração de inibidores do CYP3A4 com fentanila transdérmica, incluindo um caso fatal após coadministração com um inibidor moderado do CYP3A4.

A extensão das interações dos inibidores do CYP3A4 com a administração transdérmica de fentanila a longo prazo não é conhecida, mas pode ser maior do que com a administração intravenosa a curto prazo. Após a administração concomitante de inibidores fracos, moderados ou fortes do CYP3A4 com administração intravenosa de fentanila a curto prazo, as diminuições na depuração da fentanila foram geralmente $\leq 25\%$; no entanto, com ritonavir (um inibidor forte do CYP3A4), a depuração da fentanila diminuiu em média 67%.

O uso concomitante de inibidores do CYP3A4 e fentanila transdérmica não é recomendado, a menos que os benefícios superem o risco aumentado de efeitos adversos.

Geralmente, um paciente deve esperar pelo menos 2 dias após interromper o tratamento com um inibidor do CYP3A4 antes de aplicar o primeiro adesivo de **Durogesic® D-Trans**, pois a duração da inibição varia. A informação sobre o produto inibidor do CYP3A4 deve ser consultada quanto à meia-vida da substância ativa e à duração do efeito inibitório antes de aplicar o primeiro adesivo de **Durogesic® D-Trans**. Um paciente tratado com **Durogesic® D-Trans** deve aguardar pelo menos 1 semana após a remoção do último adesivo antes de iniciar tratamento com um inibidor do CYP3A4. Se a utilização concomitante de **Durogesic® D-Trans** com um inibidor do CYP3A4 não puder ser evitada, monitorização cuidadosa dos sinais ou sintomas de efeitos terapêuticos aumentados ou prolongados e de efeitos adversos da fentanila (em particular depressão respiratória) deve ser realizada e a dose de **Durogesic® D-Trans** deve ser reduzida ou interrompida, conforme necessário.

Indutores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Indução do metabolismo da fentanila, uma vez que a fentanila é principalmente metabolizada pelo CYP3A4. O uso concomitante de adesivos transdérmicos de fentanila com indutores do CYP3A4 (por exemplo: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pode resultar em uma redução nas concentrações plasmáticas de fentanila e uma diminuição do efeito terapêutico. Isso pode exigir um ajuste de dose de fentanila transdérmica. Após encerrar o tratamento com um indutor de CYP3A4, os efeitos do indutor diminuem gradualmente e podem resultar em um aumento na concentração plasmática de fentanila, que por sua vez, pode aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e eventos adversos, podendo causar depressão respiratória grave. Nesta situação, um monitoramento cuidadoso e ajuste de dose devem ser feitos, se necessário.

Medicamentos anticolinérgicos

O uso concomitante com medicamentos anticolinérgicos pode resultar em risco aumentado de retenção urinária e/ou constipação grave, a qual pode acarretar em paralisia do íleo.

Medicamentos antidiarreicos e antiperistálticos

-Antidiarreicos e antiperistálticos podem aumentar o risco de constipação grave e depressão do sistema nervoso central.

Medicamentos anti-hipertensivos e diuréticos

-Anti-hipertensivos, diuréticos ou medicamentos produtores de hipotensão: os efeitos hipotensores desses medicamentos podem ser aumentados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 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.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

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



Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Devido aos riscos associados à ingestão acidental, uso indevido e abuso, aconselhe os pacientes a armazenar **Durogesic® D-Trans** com segurança, em um local não acessível a outros.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Durogesic® D-Trans é um adesivo terapêutico transdérmico que proporciona uma liberação sistêmica contínua de fentanila, um analgésico opioide potente, durante 72 horas.

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

Durogesic® D-Trans está disponível em quatro concentrações diferentes, mas a composição por unidade de área de cada uma delas é idêntica. Os adesivos são projetados para liberar aproximadamente 12, 25, 50 e 100 mcg/h de fentanila base na circulação sistêmica, o que representa aproximadamente 0,3; 0,6; 1,2 e 2,4 mg por dia (vide “Composição”), respectivamente. As doses de **Durogesic® D-Trans** devem ser individualizadas de acordo com o estado do paciente e devem ser avaliadas a intervalos regulares após cada aplicação.

Instruções de utilização/manuseio/descarte

Usando e trocando os adesivos

- Anote o dia, a data e a hora em que o adesivo foi aplicado, como um lembrete de quando ele precisa ser trocado
- Existe medicamento suficiente em cada adesivo para durar 3 dias (72 horas).
- Troque o adesivo a cada três dias.
- Sempre remova o adesivo antigo antes de aplicar um novo.
- Sempre troque o adesivo na mesma hora do dia a cada 3 dias (72 horas).
- Se mais de um adesivo for usado, troque todos os adesivos ao mesmo tempo.

Onde aplicar o adesivo

- Não aplique o adesivo no mesmo lugar duas vezes seguidas
- **Durogesic® D-Trans** deve ser aplicado em pele não irritada e não irradiada em uma superfície plana do dorso ou dos antebraços.

Crianças

- Aplique sempre o adesivo na parte superior das costas a fim de minimizar o potencial da criança remover o adesivo.
- De vez em quando, verifique se o adesivo permanece aderido à pele.
- É importante que a criança não remova o adesivo e o coloque na boca, pois isso pode causar riscos à vida ou ser fatal.
- Observe a criança muito de perto por 48 horas após:
 - O primeiro adesivo ser colocado
 - Um adesivo de dose mais elevada ser colocado

Pode levar algum tempo até que o adesivo alcance seu efeito máximo. Portanto, a criança pode precisar usar outros analgésicos até que os adesivos se tornem efetivos.

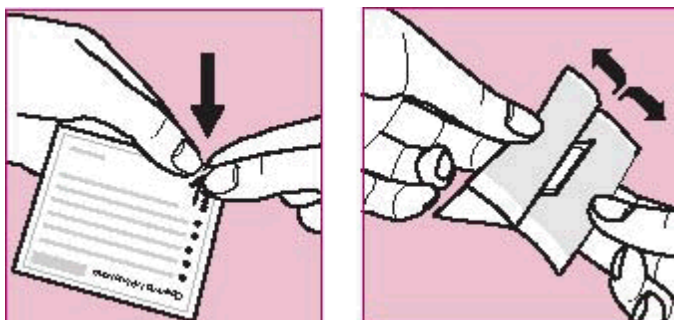
Colocando o adesivo

Passo 1: Preparando a pele

- Os pelos no local da aplicação (uma área sem pelos é preferível) devem ser cortados (não raspados) antes da aplicação.
- Se o local da aplicação do **Durogesic® D-Trans** precisar ser limpo antes da aplicação do adesivo, 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. Os adesivos devem ser inspecionados antes do uso.

Passo 2: Abra o sachê

- **Durogesic® D-Trans** deve ser aplicado imediatamente após ser retirado da embalagem lacrada.
- Para remover o adesivo de dentro do sachê de proteção, localize o entalhe pré-cortado (indicado por uma seta na etiqueta do sachê) ao longo da borda do lacre.
- Dobre o sachê no entalhe, depois rasgue cuidadosamente o material do sachê.
- Inspeccione o adesivo em busca de qualquer dano. Adesivos cortados, divididos ou danificados de alguma forma não devem ser usados.
- Abra ainda mais ao longo dos dois lados do sachê, mantendo o sachê como um livro aberto.
- Descolar a película removível do adesivo.
- Para descolar, dobre a película ao meio e remova cada metade separadamente.



Passo 3: Descole e pressione

- Evite tocar no lado adesivante do adesivo

- Aplique o adesivo transdérmico na pele com uma leve pressão no local com a palma da mão por aproximadamente 30 segundos
- Certifique-se que as bordas do adesivo estejam aderindo adequadamente.
- Depois, lave as mãos com água limpa.

Passo 4: Descarte do adesivo

- Assim que o adesivo for retirado, dobre-o firmemente ao meio para que as superfícies adesivas cole uma na outra.
- Coloque-o de volta na embalagem original e descarte o sachê conforme instruído pelo farmacêutico.
- Mantenha os adesivos usados fora do alcance e da vista das crianças - mesmo os adesivos usados contêm algum medicamento que pode prejudicar as crianças e até ser fatal.

Passo 5: Lavar

- Após manuseio do adesivo, as mãos devem ser lavadas apenas com água.

Posologia

Determinação da dose inicial

A dose inicial apropriada de **Durogesic® D-Trans** deve ser baseada no histórico de administração de opioides dos pacientes. Recomenda-se que **Durogesic® D-Trans** seja administrado em pacientes que tenham demonstrado tolerância aos opioides. Outros fatores a serem considerados são as condições gerais e estado médico atuais do paciente, incluindo o tamanho corporal, a idade e a extensão da debilidade, bem como o grau de tolerância ao opioide.

Adultos

- Pacientes tolerantes a opioides

Para converter pacientes tolerantes a opioides orais ou parenterais para **Durogesic® D-Trans**, consulte a “Conversão de potência equianalgésica” abaixo. Posteriormente, a posologia pode ser titulada para mais ou para menos, se necessário, em incrementos de 12 ou 25 mcg/h para atingir a menor dosagem apropriada de **Durogesic® D-Trans** dependendo da resposta e da necessidade de analgésicos suplementares.

- Pacientes virgens de opioides

A experiência clínica com **Durogesic® D-Trans** é limitada em pacientes virgens de tratamento com opioides. Em circunstâncias nas quais a terapia com **Durogesic® D-Trans** seja considerada apropriada em pacientes virgens de tratamento com opioides, recomenda-se que esses pacientes sejam titulados com baixas doses de opioides de liberação imediata (por exemplo, morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol e codeína) para atingir a dosagem equianalgésica relativa a **Durogesic® D-Trans** a uma taxa de liberação de 12 ou 25 mcg/h. Os pacientes podem, então, ser convertidos para **Durogesic® D-Trans** 12 ou 25 mcg/h. Posteriormente, a dose pode ser aumentada ou diminuída se necessário, em incrementos de 12 mcg/h ou 25 mcg/h para atingir a menor dose apropriada de **Durogesic® D-Trans**, dependendo da resposta e da necessidade de analgesia adicional (vide a Conversão de potência equianalgésica abaixo) (vide “Composição” e “Advertências e Precauções”).

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 intramusculares (IM) ou orais desta tabela são consideradas equivalentes a 10 mg de morfina IM para o efeito analgésico.

3. Usar a tabela 2 para obter, da dose calculada de morfina por 24 horas, a dose correspondente de **Durogesic® D-Trans**.

Tabela 1: Conversão de potência equianalgésica.

Nome do medicamento	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)**
hidromorfona	1,5	7,5
metadona	10	20
oxiconona	15	30
levorfanol	2	4
oximorfona	1	10 (retal)
heroína	5	60
meperidina	75	-
codeína	130	200
buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)
tramadol	100	120

* Baseado em estudos com dose única nos quais uma dose intramuscular de cada medicamento listado 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 morfina é embasada na experiência clínica em pacientes com dor crônica.

Referência: Adaptação de Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313 (2): 84-95 e McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabela 2: Dose de inicial recomendada de **Durogesic® D-Trans**, com base na dose diária oral de morfina¹.

Dose oral de morfina / 24 h (mg/dia)	Dose de Durogesic® D-Trans (mcg/hora)
< 90	12
90 - 134 (adultos)	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

¹Em estudos clínicos estas faixas de morfina oral diária foram utilizadas como uma base de conversão para **Durogesic® D-Trans**.

A avaliação inicial do efeito analgésico máximo do **Durogesic® D-Trans** 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® D-Trans** 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.

<p>Geral</p> <ul style="list-style-type: none"> • O adesivo de Durogesic® D-Trans deve ser substituído a cada 72 horas. • Se o adesivo precisar ser substituído (por exemplo, se o adesivo cair) antes de 72 horas, aplique um adesivo com a mesma concentração em um local diferente da pele. Isto pode resultar no aumento das concentrações séricas (vide “Propriedades Farmacocinéticas”), portanto, monitore o paciente de perto. • Para doses superiores a 100 mcg/h, pode ser usado mais de um adesivo de Durogesic® D-Trans. • A qualquer momento durante o tratamento, 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 opioides quando a dose de Durogesic® D-Trans exceder 300 mcg/h
<p>Primeira aplicação do adesivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se a analgesia for insuficiente durante a primeira aplicação: <ul style="list-style-type: none"> • Substitua o adesivo de Durogesic® D-Trans por um adesivo da mesma dose após 48 horas ou • Aumente a dose quando um novo adesivo for aplicado após 72 horas (vide Titulação de Dose abaixo)
<p>Titulação de Dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Titule a dose individualmente com base no uso médio diário de analgésicos suplementares, até que o equilíbrio entre a eficácia analgésica e a tolerabilidade seja atingido. • Uma concentração de 12 mcg/h está disponível para titulação de dose. A titulação da dose deve ser feita normalmente com aumentos de 12 mcg/h ou 25 mcg/h, embora as necessidades analgésicas suplementares (45/90 mg/dia de morfina oral sejam equivalentes a aproximadamente 12/25 mcg/h de Durogesic® D-Trans) e o nível de dor que o paciente apresenta deva ser levado em conta. • Após um aumento na dose, pode levar até 6 dias para o paciente atingir o equilíbrio na nova dose. Portanto, após o aumento da dose, os pacientes devem fazer uso, por duas aplicações de 72 horas, de adesivo de dose mais alta antes de aumentar ainda mais a dose.
<p>Terapia de Manutenção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os princípios descritos em “Geral” acima são aplicáveis durante a terapia de manutenção.

Crianças

Durogesic® D-Trans deve ser administrado apenas em pacientes pediátricos tolerantes a opioides que já estejam recebendo o equivalente a pelo menos 30 mg de morfina oral ao dia. Para converter pacientes pediátricos de opioide oral ou parenteral para **Durogesic® D-Trans**, veja o item "Conversão de potência equianalgésica" e a Tabela 3: Dose de **Durogesic® D-Trans** recomendada com base na dose diária oral de morfina.

Tabela 3 (entre 2 e 16 anos): Dose inicial recomendada de **Durogesic® D-Trans**, com base na dose diária oral de morfina¹.

Dose oral de morfina / 24 h (mg/dia)	Dose de Durogesic® D-Trans (mcg/hora) ¹
30 – 44	12

45-134	25
--------	----

1 A conversão para doses de **Durogesic® D-Trans** maiores que 25 mcg/h é a mesma para pacientes adultos e pediátricos.

Interrupção de **Durogesic® D-Trans**

Se a interrupção de **Durogesic® D-Trans** for necessária, a substituição por outros opioides deve ser gradual, iniciando com uma dose baixa e aumentando lentamente. Isto é porque enquanto os níveis de fentanila caem gradativamente após a remoção do **Durogesic® D-Trans**, levando 20 horas ou mais para que as concentrações séricas de fentanila caiam em 50%. Em geral, a interrupção da analgesia opioide deve ser gradual a fim de prevenir sintomas de abstinência. Existem relatos de que a descontinuação rápida de analgésicos opioides em pacientes que são fisicamente dependentes de opioides resultou em sintomas graves de abstinência e dor não controlada.

Podem ocorrer sintomas de abstinência de opioides (vide “Reações Adversas”) em pacientes após a conversão ou o ajuste da dose. A Tabela 1, 2 e 3 não deve ser usada para converter **Durogesic® D-Trans** para outras terapias para evitar que a nova dose analgésica seja superestimada e que potencialmente possa causar superdose.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso da fentanila, com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com fentanila não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um produto não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Estudos Clínicos

A segurança de **Durogesic® D-Trans** foi avaliada em 216 indivíduos que participaram de um estudo clínico (FEN-EMA-1) multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo de **Durogesic® D-Trans**. Esses pacientes receberam ao menos uma dose de **Durogesic® D-Trans** e forneceram dados de segurança. Nesse estudo foram observados pacientes com mais de 40 anos com dores severas induzidas pela osteoartrite do quadril ou joelho e aqueles que precisavam e aguardavam uma substituição da articulação. Os pacientes foram tratados durante 6 semanas com **Durogesic® D-Trans** por titulação da dose adequada para o controle da dor, iniciando com uma dose de 25 mcg/h para uma dose máxima de 100 mcg/h, com incrementos de 25 mcg/h. As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **Durogesic® D-Trans** e com uma incidência maior que os indivíduos tratados com placebo, são mostradas a seguir.

As reações adversas relatadas por pacientes tratados com **Durogesic® D-Trans** e com incidência maior que aquela relatada por pacientes tratados com placebo em um estudo duplo-cego, controlado por placebo de **Durogesic® D-Trans** estão descritas a seguir, de acordo com o sistema de classe/órgão:

Reação muito comum (> 1/10)

Distúrbios psiquiátricos: insônia.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, tontura.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito.

Reação comum (> 1/100 e $\leq 1/10$)

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: anorexia.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem.

Distúrbios cardíacos: palpitações.

Distúrbios gastrintestinais: constipação, dor abdominal superior, boca seca.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: hiper-hidrose, prurido, erupção cutânea.

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo: espasmos musculares.

Distúrbios gerais e condições no local da aplicação: fadiga, sensação de frio, mal-estar, astenia, edema periférico.

Reações adversas não relatadas no item anterior e que foram relatadas por 1% ou mais dos pacientes tratados com **Durogesic® D-Trans** (N=1854) em 11 estudos clínicos de **Durogesic® D-Trans** utilizado para o tratamento de dores malignas crônicas ou não malignas (que foram incluídos no estudo FEN-EMA-1) são apresentadas a seguir. Todos os indivíduos receberam ao menos uma dose de **Durogesic® D-Trans** e forneceram dados de segurança.

Reações adversas relatadas por pacientes tratados com **Durogesic® D-Trans** em 11 estudos clínicos, de acordo com o sistema de classe/órgão:

Reação muito comum (> 1/10)

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, estado de confusão.

Distúrbios do sistema nervoso: tremor, parestesia.

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, dor abdominal.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: eritema.

Distúrbio renal e urinário: retenção urinária.

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade.

As reações adversas relatadas por menos de 1% dos pacientes tratados com **Durogesic® D-Trans** (N=1854) nos estudos clínicos anteriores estão apresentados a seguir.

Reações adversas relatadas por < 1% de pacientes tratados com **Durogesic® D-Trans** em 11 estudos clínicos, de acordo com o sistema de classe/órgão:

Distúrbios psiquiátricos: desorientação, euforia.

Distúrbios do sistema nervoso: hipoestesia.

Distúrbios oculares: miose.

Distúrbios cardíacos: cianose.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: depressão respiratória.

Distúrbios gastrintestinais: sub-fleo.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatite, dermatite alérgica, dermatite de contato, eczema, distúrbios da pele.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: espasmos musculares.

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: disfunção erétil, disfunção sexual.

Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: dermatite no local da aplicação, eczema no local da aplicação, hipersensibilidade no local da aplicação, reação no local da aplicação, síndrome de abstinência ao medicamento, estado gripal.

Todas as reações adversas relatadas por 1% ou mais dos pacientes pediátricos tratados com **Durogesic® D-Trans** (2-18 anos; N=289) obtidos a partir de 3 estudos clínicos são apresentados na a seguir

Reações adversas relatadas por 1% ou mais pacientes pediátricos tratados com **Durogesic® D-Trans** em 3 estudos clínicos, de acordo com o sistema de classe/órgão:

Reação muito comum (> 1/10)

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia.

Distúrbios gastrintestinais: vômito, náusea, constipação, diarreia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: prurido.

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: anorexia.

Distúrbios psiquiátricos: insônia, ansiedade, depressão alucinação.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, tontura, tremor, hipoestesia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: depressão respiratória.

Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, dor abdominal superior, boca seca.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea, hiper-hidrose, eritema.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: espasmos musculares.

Distúrbios renais e urinários: retenção urinária.

Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: edema periférico, fadiga, reação no local da aplicação, astenia.

Dados de Pós-comercialização

As reações adversas de relatos espontâneos durante a experiência mundial de pós-comercialização envolvendo todas as indicações de **Durogesic® D-Trans** que atingiram os critérios limitantes foram incluídos a seguir. As reações adversas estão apresentadas por sistema ou órgão e ordenadas por frequência, de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum > 1/10

Comum > 1/100 e ≤ 1/10

Incomum > 1/1000 e ≤ 1/100

Raro > 1/10000 e ≤ 1/1000

Muito raro ≤ 1/10.000, incluindo relatórios isolados

As frequências observadas refletem as taxas de reações adversas relatadas espontaneamente e não representam as estimativas mais precisas que podem ser obtidas em estudos clínicos ou epidemiológicos.

Reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização de **Durogesic® D-Trans** por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos:

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios do sistema imune: choque anafilático, reação anafilática e reação anafilatoide.

Distúrbios psiquiátricos: agitação.

Distúrbios do sistema nervoso: convulsões (incluindo convulsões tipo clônicas ou grande mal), amnésia, redução do nível de consciência, perda da consciência e Síndrome da apneia do sono.

Distúrbios da visão: visão turva.

Distúrbios cardíacos: taquicardia e bradicardia.

Distúrbios vasculares: hipotensão e hipertensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: angústia respiratória, apneia, bradipneia, hipoventilação, dispneia (vide “Superdose” para informações adicionais sobre eventos relacionados à depressão respiratória) e Hipoxia.

Distúrbios gastrintestinais: íleo e dispepsia.

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: deficiência androgênica.

Distúrbios gerais e condições no local da aplicação: sensação de mudança da temperatura corpórea, piroxia, erosão no local de aplicação e úlcera no local de aplicação.

Da mesma forma que para outros analgésicos opioides, tolerância, dependência física e psicológica podem se desenvolver com o uso repetido de **Durogesic® D-Trans** (vide “Advertências e Precauções”)

Sintomas de abstinência aos opioides (tais como náusea, vômito, diarreia, ansiedade e tremor) são possíveis em alguns pacientes após a conversão do analgésico opioide prévio para **Durogesic® D-Trans** ou se o tratamento for interrompido abruptamente (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Foi relatado muito raramente que recém-nascidos apresentaram síndrome de abstinência neonatal quando suas mães fizeram uso crônico de **Durogesic® D-Trans** durante a gravidez (vide “Gravidez (Categoria C) e Lactação”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

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

Tratamento

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

Se o estado clínico do paciente exigir, deve-se estabelecer e manter a via aérea desobstruída, possivelmente através de intubação orofaríngea ou endotraqueal, respiração assistida ou controlada e administração de oxigênio, conforme apropriado. Devem ser mantidas a temperatura corporal adequada e a ingestão de líquidos.

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

Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.0027

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF-SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – São Paulo – SP – CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V. – Beerse – Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68

Ou

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V. – Beerse – Bélgica

Importado e embalagem secundária por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68



® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/02/2021.



CCDS 2002

VPS TV 4.0