

Durogesic[®] D-Trans^{*} **(fentanila)**

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

adesivo transdérmico matricial

2,1 mg, 4,2 mg, 8,4 mg e 16,8 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Durogesic® D-Trans*

fentanila

adesivo transdérmico matricial

APRESENTAÇÕES

Adesivos transdérmicos matriciais 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* 75 mcg/h	31,5 cm ²	12,6 mg	75 mcg/h
Durogesic® D-Trans* 100 mcg/h	42,0 cm ²	16,8 mg	100 mcg/h

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

^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

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.

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 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.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 de 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 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

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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: opioide, derivado da fenilpiperidina.

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 como a concentração necessária para que ocorram reações adversas relacionadas aos opioides aumentam com a maior exposição do paciente ao fármaco. O índice de desenvolvimento de tolerância é bastante variável entre os pacientes.

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 h de aplicação. A fentanila é liberada em taxa relativamente constante. O gradiente de concentração existente entre o sistema do adesivo 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 h restantes. 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.

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

Distribuição

A ligação de fentanila às proteínas plasmáticas é de cerca de 84%.

Metabolismo

A fentanila é altamente depurada e rápida e extensivamente metabolizada principalmente pela CYP3A4, no fígado. 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 aparece na circulação sistêmica.

Eliminação

Após a remoção do **Durogesic® D-Trans***, 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 média de eliminação tem um período de 20 a 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 a 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 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 pacientes 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. Se necessário, pacientes idosos devem ser observados cuidadosamente quantos aos sinais de toxicidade e redução de dose.

Crianças

Durogesic® D-Trans* não foi avaliado em crianças menores de 2 anos. Estudos conduzidos em crianças mais velhas mostraram que, quando ajustada ao peso corpóreo, a depuração em pacientes pediátricos foi cerca de 20% maior do que em adultos. Esses achados foram considerados para determinar a dose recomendada para pacientes pediátricos. **Durogesic® D-Trans*** deve ser administrado somente em crianças com 2 anos ou mais de idade tolerantes a opioides.

Insuficiência hepática

Em um estudo conduzido com pacientes com cirrose hepática, a farmacocinética de uma aplicação única de 50 mcg/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 dos valores de ASC (área sob a curva) aumentaram aproximadamente 35% e 73%, respectivamente, nesses pacientes. Pacientes com insuficiência hepática devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose de **Durogesic® D-Trans*** deve ser reduzida, se necessário.

Insuficiência renal

Dados obtidos através de um estudo em que foi administrada fentanila por via intravenosa em pacientes submetidos a transplante renal, sugeriram 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 deverá ser reduzida, se necessário.

Dados pré-clínicos de segurança

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}).

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

CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

Durogesic® D-Trans* é contraindicado 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 pode ocorrer hipoventilação grave ou trazer risco à vida.

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não é possível assegurar a intercambialidade do adesivo de **Durogesic® D-Trans*** para outros tipos de adesivos para cada paciente. Portanto, os pacientes não devem trocar o adesivo de **Durogesic® D-Trans*** para outro tipo de adesivo sem orientação médica específica.

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%, CERCA DE 17 H (ENTRE 13-22 H) 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 virgem de tratamento com opioide e não tolerante a opioide

O uso de **Durogesic® D-Trans*** em pacientes virgens de tratamento com opioides tem sido associado com casos muito raros de depressão respiratória significativa e/ou fatalidade quando usado como primeiro tratamento com opioides. O potencial para hipoventilação grave ou que pode causar risco de vida, existe mesmo se doses baixas de **Durogesic® D-Trans*** forem usadas para iniciar o tratamento em pacientes virgens de tratamento com opioides. É recomendado que **Durogesic® D-Trans*** seja usado em pacientes que tenham demonstrado tolerância a opioides.

Depressão respiratória

Como com todos os opioides potentes, alguns pacientes podem apresentar depressão respiratória significativa com **Durogesic® D-Trans***, devendo os pacientes serem observados para estes efeitos. A depressão respiratória pode persistir após a remoção do adesivo terapêutico. A incidência de depressão respiratória aumenta com o aumento da dose do **Durogesic® D-Trans***. Medicamentos com ação sobre o SNC podem aumentar a depressão respiratória.

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. Dependência iatrogênica após a administração de opioides é rara.

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.

Aumento da pressão intracraniana

Durogesic® D-Trans* deve ser usado com cautela em pacientes que podem ser particularmente susceptíveis 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.

Os opioides 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.

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*** deve ser reduzida, se necessário.

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 deve ser reduzida, se necessário.

Febre / Exposição a fontes de calor

O modelo farmacocinético do **Durogesic® D-Trans*** 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 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 fontes de calor sobre o sistema Durogesic® D-Trans* aumenta os valores médios de AUC em 120% e C_{máx} 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, tais como bolsas de calor, cobertores elétricos, camas de água aquecida, calor ou lâmpadas de 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 da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada.

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, hiper-reflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrointestinais (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), tais como o ritonavir, cetoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, verapamil, diltiazem e amiodarona, 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 cuidados especiais e observação 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.

Exposição acidental por transferência de adesivo

A transferência acidental do adesivo de fentanila do usuário 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 mesmo deve ser imediatamente removido do não usuário.

Uso em idosos

Dados 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 deve ser reduzida se necessário.

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.

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 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. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Não existem dados adequados com o uso de **Durogesic® D-Trans*** em gestantes. Estudos em animais mostraram alguma toxicidade reprodutiva. O risco potencial para seres humanos é desconhecido, contudo, em humanos, a fentanila como anestésico intravenoso, atravessa a placenta durante o início da 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. 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.

A fentanila é excretada no leite humano e pode causar sedação/depressão respiratória em recém-nascidos. 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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo opioides, 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, coma ou morte. Assim, o uso concomitante de alguns desses fármacos com **Durogesic® D-Trans*** requer cuidado especial e observação do paciente.

A fentanila, um medicamento 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 por via intravenosa.

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

O uso concomitante de fentanila transdérmica com inibidores do CYP3A4 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 inibidores do CYP3A4 e fentanila transdérmica não é recomendado, a menos que o paciente seja cuidadosamente monitorado.

O uso concomitante 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.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

Durogesic® D-Trans* não é recomendado para uso em pacientes que requerem administração concomitante de um inibidor da MAO. Foram relatadas interações severas e imprevisíveis com inibidores da MAO, envolvendo potencialização dos efeitos opioides ou serotoninérgicos. Dessa forma, **Durogesic® D-Trans*** não deve ser usado em até 14 dias após a descontinuação do uso de inibidores da MAO.

Medicamentos serotoninérgicos

A coadministração de fentanila com um agente serotoninérgico, como um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS) ou um Inibidor da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN) ou um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial de ameaça à vida.

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 grave, a qual pode acarretar em paralisia do íleo ou retenção urinária.

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

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

- Inibidor da MAO

-Bloqueadores neuromusculares.

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.

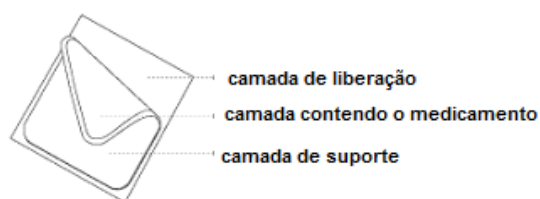
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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 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 cm² 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® D-Trans*** devem ser individualizadas de acordo com o estado do paciente e devem ser avaliadas a intervalos regulares após cada aplicação.

Durogesic® D-Trans* é um medicamento de uso tópico que 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 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 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. Os adesivos devem ser inspecionados antes do uso e não devem ser utilizados se estiverem cortados, divididos ou danificados.

Durogesic® D-Trans* 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® D-Trans* 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.

Durogesic® D-Trans* pode não aderir adequadamente a todos os pacientes. Você deve verificar com frequência se os adesivos estão bem aderidos à pele.

Caso o adesivo descole logo após a aplicação, descarte-o e aplique novo adesivo em local diferente.

Se o adesivo descolar após certo tempo de uso, mas antes de 3 dias (72 horas de uso), descarte-o adequadamente e aplique novo adesivo em local diferente do anterior.

Informe seu médico sobre o descolamento e não substitua por novo adesivo até 3 dias (72 horas) após a troca. Após a aplicação ou remoção do adesivo, as mãos devem ser lavadas apenas com água.

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® D-Trans*** deve ser baseada na história de ingestão de opioides dos pacientes, incluindo o grau de tolerância aos opioides, se existir, assim como nas condições gerais e estado médico atuais do paciente.

Adultos

Em pacientes virgens de opioides, a dose mais baixa de **Durogesic® D-Trans*** 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 opioides em doses de **Durogesic® D-Trans***, veja o item "Conversão de potência equianalgésica" e a Tabela 1 e a Tabela 2: Dose de **Durogesic® D-Trans*** recomendada, com base na dose diária oral de morfina.

Crianças

Durogesic® D-Trans* deve ser administrado apenas em pacientes pediátricos tolerantes a opioides que já estejam recebendo o equivalente a pelo menos 45 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 1 e a Tabela 2: Dose de **Durogesic® D-Trans*** 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® D-Trans***. Usar esta tabela para obter, da dose calculada de morfina por 24 horas, a dose correspondente de **Durogesic® D-Trans***.

Tabela 1: Conversão de potência equianalgésica.

Nome d 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)**

hidromorfina	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)
* 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 1: 3 de morfina é embasada na experiência clínica em pacientes com dor crônica.		

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® fentanil transdérmico (mcg/hora)
< 135 (adultos)	25
45-134 (crianças) ²	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
¹ Em estudos clínicos estas faixas de morfina oral diária foram utilizadas como uma base de conversão para Durogesic® D-Trans* .	
² A conversão para doses de Durogesic® D-Trans* maiores que 25 mcg/h é a mesma para pacientes adultos e pediátricos.	

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. O adesivo de **Durogesic® D-Trans*** 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® D-Trans*** e 90 mg/dia de morfina oral, equivalem a aproximadamente 25 mcg/h de **Durogesic® D-Trans***) 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 opioides quando as doses de **Durogesic® D-Trans*** forem superiores a 300 mcg/hora.

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 os níveis de fentanila caem gradativamente após a remoção do **Durogesic® D-Trans***, levando 17 horas ou mais para que as concentrações séricas caiam em 50%. Em geral, a interrupção da analgesia opioide deve ser gradual a fim de prevenir sintomas de abstinência. A Tabela 2 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.

Podem ocorrer sintomas de abstinência de opioides em pacientes após a conversão ou o ajuste da dose.

Este medicamento não deve ser cortado.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

A segurança de **Durogesic® D-Trans*** foi avaliada em 216 pacientes 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 podendo atingir a dose máxima de 100 mcg/h, com incrementos de 25 mcg/h. As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com **Durogesic® D-Trans*** e com uma incidência maior que os pacientes 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 ≤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 pacientes 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, alucinação.
- 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-íleo.

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 (<18 anos; N=289) obtidos a partir de 3 estudos clínicos são apresentados na a seguir. Embora os critérios para inclusão de pacientes no estudo pediátrico fosse restrito para quem tivesse o mínimo de 2 anos de idade, 2 pacientes nestes estudos receberam a primeira dose de **Durogesic® D-Trans*** com 23 meses de idade.

Reações adversas relatadas em dos 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.

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.

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 e perda da consciência.

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 e dispneia.

Distúrbios gastrintestinais: íleo e dispepsia.

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

Da mesma forma que para outros analgésicos opioides, tolerância, dependência física e psicológica podem se desenvolver com o uso repetido de **Durogesic® D-Trans***.

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.

Foi relatado muito raramente que recém-nascidos apresentaram síndrome de abstinência quando suas mães fizeram uso crônico de **Durogesic® D-Trans*** durante a gravidez.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sintomas

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 hipoventilação subsequente a uma superdose pode exceder em duração ao efeito do antagonista opioide. O intervalo entre as doses intravenosas do antagonista deve ser

cuidadosamente decidido devido à possibilidade de renarcotização 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 hidroeletrólítico.

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

DIZERES LEGAIS

MS -1.1236.0027

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF/SP n° 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 - 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

® Marca Registrada * Marca de Indústria e Comércio.

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.



CCDS 1307
VPS 04

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		DIZERES LEGAIS	VPS/VP	Embalagens contendo 5 adesivos transdérmicos matriciais de 2,1 mg, 4,2 mg, 8,4 mg ou 16,8 mg de fentanila
03/11/2015		10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2015	DIZERES LEGAIS	VPS/VP	Embalagens contendo 5 adesivos transdérmicos matriciais de 2,1 mg, 4,2 mg, 8,4 mg ou 16,8 mg de fentanila
09/10/2014	-	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	-	-	Embalagens contendo 5 adesivos transdérmicos matriciais de 2,1 mg, 4,2 mg, 8,4 mg ou 16,8 mg de fentanila

26/09/2013	0815948/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	0815948/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2013	- “Quais os males que este medicamento pode me causar?”	VPS/VP	Embalagens contendo 5 adesivos transdérmicos matriciais de 2,1 mg, 4,2 mg, 8,4 mg ou 16,8 mg de fentanila
------------	--------------	--	--------------	--	------------	--	--------	--

FENTANIL[®]

(citrato de fentanila)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

solução injetável

50 mcg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanil®

citrato de fentanila

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 78,5 mcg/mL de citrato de fentanila em embalagens com 5 ampolas de 2 mL, 5 mL ou 10 mL.

USO ESPINHAL, INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável isotônica estéril contém 78,5 mcg de citrato de fentanila (equivalente a 50 mcg de fentanila).

Excipientes: água para injetáveis e cloreto de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Fentanil® é indicado:

- para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato (sala de recuperação).
- para uso como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional.
- para administração conjunta com neuroléptico na pré-medicação, na indução e como componente de manutenção em anestesia geral e regional.
- para uso como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis.
- para administração espinal no controle da dor pós-operatória, operação cesariana ou outra cirurgia abdominal.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo prospectivo foram coletados dados de 348 crianças submetidas a analgesia epidural com uma média de duração de 43 horas pós-operatórias. Dessas crianças, 87 tinham idade inferior a 2 anos, 80 tinham entre 2 e 6 anos e 181 tinham acima de 6 anos de idade. A fentanila (5 mcg/kg/dia) e bupivacaína (concentração média de 0,185%) foram administradas na ala cirúrgica, sendo o controle da dor considerado excelente em 86% de 11.072 avaliações horárias de dor.¹

Uma infusão epidural contínua de fentanila foi utilizada para controle da dor pós-operatória em 30 pacientes, os quais tinham recebido anestesia epidural para procedimento cirúrgico. A taxa original máxima de administração

de 50 mg/h de fentanila foi reduzida posteriormente para 25 mg/h ou menos. A analgesia foi considerada satisfatória em 24 pacientes.²

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, 36 pacientes do sexo masculino que seriam submetidos a artroscopia do joelho, foram divididos em 3 grupos de 12 cada: fentanila epidural (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 100 mcg de fentanila, seguido de uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal), fentanila IV (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina seguida por injeção IV de 100 mcg de fentanila) e controle (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina normal juntamente com uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal). O tempo de início do bloqueio sensorial foi significativamente mais rápido no grupo da fentanila epidural ($8,3 \pm 3,7$ minutos) do que no grupo da fentanila IV ($13,1 \pm 4,2$ minutos, $p < 0,05$) ou grupo controle ($14,2 \pm 5,4$ minutos, $p < 0,05$)³.

Referências bibliográficas:

1. Lejus C., et al. Postoperative Epidural Analgesia with Bupivacaine and Fentanyl: Hourly Pain Assessment in 348 Pediatric Cases. *Paediatric Anaesthesia*, 2001; 11: 327 - 332.
2. Bailey P. W., et al. Continuous Epidural Infusion of Fentanyl for Postoperative Analgesia. *Anaesthesia*, 1980; 35: 1002 - 1006.
3. Cherng C., et al. Epidural Fentanyl Speeds the Onset of Sensory Block During Epidural Lidocaine Anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2001; 26 (6): 523 - 526.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Fentanil[®] é um analgésico opioide potente. **Fentanil**[®] é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor μ -opioide. **Fentanil**[®] pode ser usado como um analgésico complementar na anestesia geral ou como anestésico isolado. **Fentanil**[®] preserva a estabilidade cardíaca e inibe alterações hormonais relacionadas ao estresse com altas doses.

A dose de 100 mcg (2,0 mL) é aproximadamente equivalente em atividade analgésica a 10 mg de morfina. O início de ação é rápido. Entretanto, o efeito depressor respiratório e analgésico máximos podem não ser observados por alguns minutos. A duração de ação comum do efeito analgésico é de aproximadamente 30 minutos após dose única intravenosa (IV) de até 100 mcg. A profundidade da analgesia está relacionada à dose e pode ser ajustada de acordo com o nível da dor do procedimento cirúrgico.

Assim como outros analgésicos opioides, **Fentanil**[®], dependendo da dose e da velocidade de administração, pode causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Testes de histamina e de púpulas na pele indicaram que a liberação de histamina clinicamente significativa é rara com o uso de **Fentanil**[®].

Todas as ações de **Fentanil**[®] são revertidas por um antagonista opioide específico.

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após injeção intravenosa, as concentrações plasmáticas de **Fentanil**[®] diminuem rapidamente, com meias-vidas de distribuição sequencial de cerca de 1 minuto e 18 minutos e uma meia-vida de eliminação terminal de 475 minutos. **Fentanil**[®] possui um V_c (volume de distribuição do compartimento central) de 13 L, e um V_{dss} total (volume de distribuição no estado de equilíbrio) de 339 L. A ligação de proteína plasmática ao **Fentanil**[®] é cerca de 84%.

Metabolismo

Fentanil[®] é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pelo CYP3A4. O principal metabólito é a norfentanila. A depuração de **Fentanil**[®] é de 574 mL/min.

Eliminação

Aproximadamente 75% da dose administrada é excretada na urina em 24 horas e apenas 10% da dose eliminada na urina está presente como fármaco inalterado.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da fentanila em recém-nascidos é de aproximadamente 62%, que é mais baixa do que em adultos. A depuração e o volume de distribuição são mais altos em bebês e crianças. Isso pode resultar em aumento da dose necessária de **Fentanil**[®].

Insuficiência renal

Dados obtidos de um estudo administrando fentanila por via intravenosa em pacientes que foram submetidos a transplante de rim sugerem que a depuração de fentanila pode ser reduzida nesta população de pacientes. Se pacientes com insuficiência renal receberem **Fentanil**[®], eles devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de toxicidade por fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário.

Pacientes adultos com queimaduras

Um aumento da depuração de até 44%, junto com um volume de distribuição maior, resulta em menores concentrações plasmáticas da fentanila. Isso pode exigir aumento da dose da fentanila.

Pacientes obesos

Um aumento na depuração de fentanila é observado com o aumento do peso corporal. Em pacientes com um IMC >30, a depuração de fentanila aumenta aproximadamente em 10% a cada aumento de 10 kg de massa livre de gordura (massa magra).

CONTRAINDICAÇÕES

Fentanil[®] é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Depressão respiratória

Assim como com outros opioides potentes, depressão respiratória está relacionada à dose e pode ser revertida pelo uso de um antagonista opioide específico, contudo, doses adicionais podem ser necessárias, uma vez que a depressão respiratória pode ser mais duradoura que a ação do antagonista opioide. A analgesia profunda está acompanhada por depressão respiratória marcante, que pode persistir ou recorrer durante o período pós-operatório. Portanto, como ocorre com outros depressores do sistema nervoso central, os pacientes sob efeito de **Fentanil**[®] devem receber vigilância médica adequada, devendo-se contar com equipamento para ressuscitação e antagonista opioide à disposição. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao dióxido de carbono, afetando, então, a respiração no período pós-operatório.

No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de **Fentanil**[®] já administrada. Como o efeito depressor respiratório de **Fentanil**[®] pode se prolongar além da duração de seu efeito analgésico, as doses de analgésicos opioides devem ser reduzidas a 1/4 ou 1/3 das habitualmente recomendadas.

Rigidez muscular

Fentanil[®] pode causar rigidez muscular, comprometendo particularmente os músculos torácicos e, durante a indução da anestesia, pode também atingir os movimentos musculares esqueléticos de vários grupos nas extremidades, pescoço e globo ocular. Estes efeitos estão relacionados com a dose e a velocidade de injeção e a incidência pode ser evitada através das seguintes medidas: injeção IV lenta (geralmente suficiente para doses menores), uso de benzodiazepínicos na pré-medicação ou uso de relaxantes neuromusculares.

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epiléticos.

Uma vez instalada a rigidez muscular, a respiração, contudo, deverá ser assistida ou controlada. Deve-se ter em mente que o emprego dos agentes bloqueadores neuromusculares deve ser compatível com o estado cardiovascular do paciente.

Fentanil[®] pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opioides, incluindo euforia, miose, bradicardia e broncoconstrição.

Doença cardíaca

Bradicardia e possivelmente assistolia podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico ou quando **Fentanil**[®] é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

Fentanil[®] pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmia.

Opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos; portanto, devem ser tomadas medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável.

Condições especiais de administração

O uso de opioides injetáveis em bolus deve ser evitado em pacientes com comprometimento intracerebral; em tais pacientes a diminuição transitória na pressão arterial média tem sido esporadicamente acompanhada por uma redução de curta duração na pressão de perfusão cerebral.

Fentanil[®] deve ser administrado com cautela, particularmente em pacientes com maior risco de depressão respiratória como aqueles em estado de coma por trauma craniano ou tumor cerebral. Nestes pacientes, a redução transiente da pressão arterial média tem sido, ocasionalmente, acompanhada por uma redução breve na pressão de perfusão cerebral.

Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abusos de opioides podem necessitar de doses maiores de **Fentanil**[®].

A dose de **Fentanil**[®] deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. **Fentanil**[®] é recomendado para o uso em anestesiologia, não devendo ser empregado a não ser em centros cirúrgicos equipados com aparelhagem adequada e com antídotos indicados.

Opioides devem ser titulados com cuidado em pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições: doença pulmonar, capacidade respiratória reduzida, insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo não controlado e alcoolismo. Tais pacientes também necessitam de monitoramento pós-operatório prolongado.

Fentanil[®] deve ser usado com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras patologias que diminuem a capacidade respiratória. Durante a anestesia, isso pode ser solucionado por meio de respiração assistida ou controlada.

Deve-se levar em consideração que a depressão respiratória provocada pelo **Fentanil**[®] pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.

Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo protóxido de nitrogênio, curarizantes ou outros agentes, é desaconselhável a administração simultânea de outros neurolépticos ou analgésicos morfínicos. Quando utilizado no trabalho de parto com feto vivo, existe a possibilidade de atravessar a barreira placentária e causar depressão do centro respiratório do feto, razão pela qual seu uso deve ser feito com cautela, por anestesiistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertonia muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de **Fentanil**[®].

Quando usado como suplemento da anestesia regional, o anestesiista deve ter em mente que esse tipo de anestesia pode provocar depressão respiratória por bloqueio dos nervos intercostais, depressão essa que pode ser potencializada pelo **Fentanil**[®] utilizado em associação com tranquilizante como o droperidol. Quando tal combinação é usada, há uma incidência maior de hipotensão que deve ser controlada com medidas adequadas, incluindo, se necessário, o uso de agentes pressores que não sejam a adrenalina.

Interação com neurolépticos

Se **Fentanil**[®] for administrado com um neuroléptico, o médico deve estar familiarizado com as propriedades específicas de cada fármaco, particularmente a diferença na duração da ação. Quando tal combinação for utilizada, existe uma maior incidência de hipotensão. Os neurolépticos podem induzir o aparecimento de sintomas extrapiramidais que podem ser controlados por agentes anti-parkinsonianos.

Síndrome serotoninérgica

Recomenda-se cautela quando **Fentanil**[®] 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 da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada.

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

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar uma rápida interrupção de **Fentanil**[®].

Dependência e abuso da medicação

Fentanil[®] é um medicamento que contém uma substância de uso controlado que pode provocar dependência do tipo morfínico e que apresenta potencial para abuso. Pelas características da substância, seu emprego está restrito às indicações anestésicas e sob cuidado e orientação de profissional habilitado.

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes só poderão dirigir e operar máquinas se um tempo suficiente tiver transcorrido após a administração de **Fentanil**[®] (pelo menos 24 horas).

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C)

Não existem dados adequados para o uso de **Fentanil**[®] em mulheres grávidas. O **Fentanil**[®] pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido.

A administração IV ou IM durante o parto (incluindo cesárea) não é recomendada, pois o **Fentanil**[®] atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. Se **Fentanil**[®] for administrado, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para a mãe e para a criança, se necessário. Um antagonista opioide deve estar sempre disponível para a criança.

Lactação

Fentanil[®] é excretado no leite materno; portanto, não é recomendável o uso do leite materno por um período de 24 horas após a administração de **Fentanil**[®]. O risco/benefício da amamentação após a administração de **Fentanil**[®] deve ser considerado.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de fentanila sobre a fertilidade de homens e mulheres. Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas.

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

A dose inicial de **Fentanil**[®] deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso.

Ainda não se estabeleceu a segurança de **Fentanil**[®] em criança abaixo de 2 anos de idade.

Fentanil[®] deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos outros medicamentos sobre Fentanil[®]

O emprego concomitante de **Fentanil**[®] com outros depressores do sistema nervoso central (por exemplo: barbitúricos, benzodiazepínicos, neurolépticos, outros opioides ou agentes anestésicos gerais e bebidas alcoólicas) proporcionará efeitos aditivos ou potencializadores. Nesses casos, a dose de **Fentanil**[®] poderá ser reduzida.

A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pelo CYP3A4. O itraconazol (um inibidor potente do CYP3A4) administrado por via oral durante 4 dias na dose de 200 mg/dia não teve efeito significativo sobre a farmacocinética da fentanila.

O ritonavir oral (um dos inibidores mais potentes do CYP3A4) reduziu a depuração da fentanila em dois terços; contudo, as concentrações do pico plasmático após uma dose única de **Fentanil**[®] não foram afetadas. A coadministração de fluconazol ou voriconazol e **Fentanil**[®] pode resultar em um aumento da exposição à fentanila.

Quando **Fentanil**[®] é utilizado em dose única, o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 requer cuidados especiais e observação do paciente. Com tratamento contínuo, a redução da dose de fentanila pode ser necessária para evitar seu acúmulo, o qual pode aumentar o risco de depressão respiratória tardia ou prolongada.

Inibidores da monoaminoxidase (MAO)

Tem sido descrita uma potencialização imprevisível e intensa dos inibidores da MAO pelos analgésicos opioides. Dessa maneira, os pacientes em uso desses inibidores, devem ter sua administração suspensa por pelo menos 2 semanas antes de receberem **Fentanil**[®].

Medicamentos serotoninérgicos

A coadministração de fentanila com um agente serotoninérgico, como um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), um inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial de ameaça à vida.

Efeito do Fentanil[®] sobre outros medicamentos

Após a administração do **Fentanil[®]**, a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida. A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com fentanila. A administração simultânea de **Fentanil[®]** e midazolam intravenoso resulta em aumento da meia-vida plasmática terminal e redução da depuração plasmática do midazolam. Quando esses medicamentos são administrados concomitantemente ao **Fentanil[®]**, pode ser necessário reduzir a sua dose.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. Guardar as ampolas dentro do cartucho.

Este medicamento tem validade de 36 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.

Se desejado **Fentanil[®]** pode ser misturado ao cloreto de sódio ou glicose para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após a preparação.

Aspecto físico

Fentanil[®] é uma solução aquosa isotônica estéril, sem conservantes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fentanil[®] é uma solução aquosa isotônica estéril, sem conservantes, contendo citrato de fentanila equivalente a 50 mcg/mL de fentanila para uso espinal intravenoso e intramuscular.

Compatibilidade

Se desejado **Fentanil[®]** pode ser misturado ao cloreto de sódio ou glicose para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após a preparação.

Posologia

50 mcg = 0,05 mg = 1 mL

A dose deve ser individualizada.

Alguns dos fatores que devem ser considerados na determinação adequada da posologia devem incluir a idade, peso corporal, estado físico, condição patológica concomitante, uso de outros fármacos, tipo de anestesia a ser utilizada e o procedimento cirúrgico envolvido.

1. Pré-medicação

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via intramuscular 30 a 60 minutos antes da cirurgia.

2. Componente de anestesia geral

Dose baixa

2 mcg/kg (0,002 mg/kg) (0,04 mL/kg). **Fentanil**[®] em dose baixa é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, **Fentanil**[®] pode também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

Manutenção

Raramente são necessárias doses adicionais de **Fentanil**[®] nestes procedimentos com dor de baixa intensidade.

Dose moderada

2 a 20 mcg/kg (0,002 a 0,02 mg/kg) (0,04 a 0,4 mL/kg). Quando a cirurgia é de maior duração e a intensidade da dor moderada, tornam-se necessárias doses mais altas. Com esta dose, além de analgesia adequada, se obtém uma abolição parcial do trauma cirúrgico. A depressão respiratória observada com estas doses torna necessária a utilização de respiração assistida ou controlada.

Manutenção

25 a 100 mcg/kg (0,025 a 0,1 mg) (0,5 a 2 mL) podem ser administrados por via intravenosa ou intramuscular quando movimentos ou alterações nos sinais vitais indiquem resposta reflexa ao trauma cirúrgico ou superficialização da analgesia.

Dose elevada

20 a 50 mcg/kg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg). Durante a cirurgia cardíaca e certos procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos em que a cirurgia é mais prolongada, e, na opinião do anestesista, a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico pode prejudicar o estado geral do paciente, recomendando-se doses de 20 a 50 mcg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg) com protóxido de nitrogênio e oxigênio. Tais doses têm demonstrado atenuar a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, definida pelo aumento dos níveis circulantes de hormônio do crescimento, catecolaminas, hormônio antidiurético e prolactina.

Quando doses dentro desses limites são usadas durante a cirurgia, é necessária ventilação pós-operatória em virtude de depressão respiratória prolongada.

O principal objetivo dessa técnica será produzir "anestesia livre do trauma cirúrgico".

Manutenção

As doses de manutenção podem variar de um mínimo de 25 mcg (0,025 mg) (0,5 mL) até metade da dose utilizada inicialmente, dependendo das alterações dos sinais vitais que indiquem trauma cirúrgico e superficialização da analgesia. Porém, a dose de manutenção deverá ser individualizada, principalmente se o tempo estimado para o término da cirurgia é curto.

3. Como anestésico geral

Quando a atenuação da resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico é especialmente importante, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg/kg) (1 a 2 mL/kg) podem ser administradas com oxigênio e um relaxante muscular. Esta técnica tem demonstrado proporcionar anestesia sem o uso de agentes anestésicos adicionais. Tal técnica tem sido utilizada para cirurgia cardíaca a céu aberto e outras cirurgias de longa duração em pacientes nos quais está indicada uma proteção do miocárdio ao excesso de consumo de oxigênio. Esta técnica está indicada também para certas cirurgias neurológicas e ortopédicas difíceis. Com certas doses, tornam-se necessários ventilação pós-operatória, bem como pessoal e equipamentos adequados para seu controle.

4. Anestesia regional

Administração Espinhal

1,5 mcg/kg podem ser administrados por esta via. Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administradas por via IM ou intravenosa lenta.

5. No pós-operatório (sala de recuperação)

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados para o controle da dor, por via intramuscular. A dose pode ser repetida após 1 a 2 horas, se necessário. Quando se opta pela via espinal, deve-se administrar 100 mcg (0,1 mg ou 2 mL). Essa quantidade de 2 mL deve ser diluída em 8 mL de solução salina a 0,9%, resultando em uma concentração final de 10 mcg/mL. Doses adicionais podem ser aplicadas se houver evidências de diminuição do grau de analgesia.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Para indução e manutenção em crianças de 2 a 12 anos de idade, recomenda-se uma dose reduzida de 20 a 30 mcg (0,02 a 0,03 mg) (0,4 a 0,6 mL) cada 10 a 12 kg de peso corporal.

Pacientes idosos e debilitados

Assim como com o uso de outros opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (>65 anos de idade) e em pacientes debilitados. Deve-se levar em consideração o efeito da dose inicial para a determinação de doses suplementares.

Pacientes obesos

Em pacientes obesos, há um risco de superdose se a dose for calculada com base no peso corporal. A dose em pacientes obesos deve ser calculada com base na massa magra estimada ao invés de somente no peso corporal.

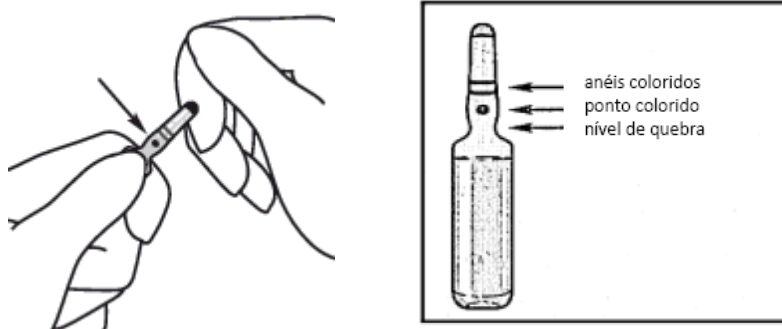
Insuficiência renal

Deve-se considerar uma redução na dose de **Fentanil**® em pacientes com insuficiência renal e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de toxicidade de fentanila.

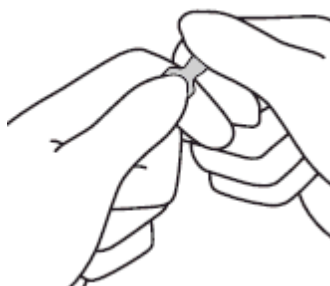
Modo de usar

Use luvas ao abrir a ampola.

Mantenha a ampola entre o polegar e o indicador, deixando livre a ponta da ampola.



Com a outra mão, segure a ponta da ampola colocando o indicador contra o pescoço da ampola, e o polegar na parte colorida em paralelo à identificação dos anéis coloridos.



Mantendo o polegar na ponta, quebre rapidamente a ponta da ampola enquanto segura firmemente a outra parte da ampola na mão.



Exposição accidental da pele deve ser tratada pela lavagem da área afetada com água. Evite o uso de sabonete, álcool e outros materiais de limpeza que possam causar abrasões químicas ou físicas à pele.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança do **Fentanil**[®] foi avaliada em 376 indivíduos que participaram de 20 estudos clínicos que avaliaram o **Fentanil**[®] utilizado como anestésico. Esses indivíduos tomaram, no mínimo, uma dose do **Fentanil**[®] e forneceram dados de segurança. As reações adversas, conforme identificadas pelo investigador, relatadas em $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **Fentanil**[®] nesses estudos são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com Fentanil[®] em 20 estudos clínicos de Fentanil[®]

Classe de Sistema/Órgão	Fentanil[®]
Reação Adversa	(n=376)
	%
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Sedação	5,3
Tontura	3,7
Discinesia	3,2
Distúrbios Oculares	
Distúrbios visuais	1,9
Distúrbios Cardíacos	
Bradicardia	6,1
Taquicardia	4,0
Arritmia	2,9
Distúrbios Vasculares	
Hipotensão	8,8
Hipertensão	8,8
Dor na veia	2,9
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
Apneia	3,5
Broncoespasmo	1,3
Laringoespasmo	1,3
Distúrbios Gastrointestinais	
Náusea	26,1
Vômitos	18,6
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
Dermatite alérgica	1,3
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	
Rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos)	10,4
Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento	
Confusão pós-operatória	1,9
Complicação neurológica anestésica	1,1

Outras reações adversas ocorridas em <1% dos indivíduos tratados com **Fentanil**[®] nos 20 estudos clínicos são apresentadas a seguir na **Tabela 2**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com Fentanil[®] em 20 estudos clínicos de Fentanil[®]

Classe de Sistema/Órgão
Reação Adversa
Transtornos Psiquiátricos
Humor eufórico
Distúrbios do Sistema Nervoso
Cefaleia
Distúrbios Vasculares
Flutuação da pressão arterial
Flebite
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Soluços
Hiperventilação
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração
Calafrios
Hipotermia
Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento
Agitação pós-operatória
Complicação do procedimento
Complicação das vias aéreas da anestesia

Dados pós-comercialização

As reações adversas a medicamentos identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com o **Fentanil**[®] estão listadas a seguir. As frequências foram estimadas das taxas de relato espontâneo.

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

Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária).

Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsões, perda da consciência, mioclono.

Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória.

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido.

Quando um neuroléptico é utilizado com **Fentanil**[®], as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

As manifestações de superdose de **Fentanil**[®] são uma extensão de sua ação farmacológica. Pode ocorrer depressão respiratória, que pode variar de bradipneia a apneia.

Tratamento

Se ocorrer hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada, de acordo com o caso. Um antagonista opioide específico deve ser adequadamente usado para controlar a depressão respiratória. Esta medida não exclui o uso de outras medidas imediatas de controle. A depressão respiratória provocada pelo **Fentanil**[®] pode ser mais prolongada do que a duração do efeito antagonista opioide empregado. Doses adicionais posteriores podem ser, portanto, necessárias.

Deve ser mantida uma via aérea livre, se necessário por meio de cânula intratraqueal.

Se houver associação de depressão respiratória com rigidez muscular pode ser necessário o uso de um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração controlada ou assistida. O paciente deve ser observado cuidadosamente; a temperatura corporal e a reposição de líquidos devem ser mantidas de forma adequada. Se a hipotensão é acentuada e persistente deve ser levada em conta a possibilidade de hipovolemia que deve ser corrigida com a administração parenteral de soluções adequadas. Deve estar disponível um antagonista específico, como o cloridrato de naloxona, para controle da depressão respiratória.

Enfim, devem ser tomadas todas as medidas gerais que se façam necessárias.

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

DIZERES LEGAIS PARA A EMPRESA FABRICANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. – BEERSE, BÉLGICA

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.0027

Farmacêutico Responsável: Marcos R Pereira– CRF/SP-12304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, 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

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Uso restrito a hospitais.



DIZERES LEGAIS PARA A EMPRESA FABRICANTE GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.
– PARMA, ITÁLIA

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.0027

Farm. Resp.: Marcos R Pereira – CRF/SP nº 12304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Parma, Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

®Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Uso restrito a hospitais.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/10/2014	0903717149	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	0903717149	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	- “Características farmacológicas”; - “Advertências e precauções”; - “Posologia e modo de usar”; - “Superdose”.	VPS/VP	Embalagens contendo 5 ampolas de 2 mL, 5 mL ou 10 mL de solução injetável de 78,5 mcg/mL de citrato de fentanila
19/05/2014	0385356/14-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	0385356/14-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2014	N/A	VPS/VP	Embalagens contendo 5 ampolas de 2 mL, 5 mL ou 10 mL de solução injetável de 78,5 mcg/mL de citrato de fentanila