



# Abstral®

Comprimidos sublinguais de citrato de fentanilo

## Guia do Prescritor

O Resumo das Características do Medicamento está incluído no final deste documento



LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A.



ProStrakan

## INTRODUÇÃO

O Guia do Prescritor de Abstral® foi concebido para apoiar os profissionais de saúde no diagnóstico da dor irruptiva oncológica e na iniciação, administração e titulação de doses de Abstral®.

Este documento deve ser utilizado juntamente com a informação contida no Resumo das Características do Medicamento.

## ÍNDICE

- **1. A DOR CRÓNICA ONCOLÓGICA**  
Medicação para a dor crónica oncológica
- **2. A DOR IRRUPTIVA ONCOLÓGICA**  
Definir a dor irruptiva oncológica  
Diagnosticar a dor irruptiva oncológica  
Gerir a dor irruptiva oncológica
- **3. INTRODUÇÃO AO ABSTRAL®**  
Indicações terapêuticas  
Seleccção do doente Abstral®  
Via de administração
- **4. TITULAÇÃO DA DOSE CORRECTA**  
A necessidade da titulação / Ajuste progressivo da dose  
Avaliar a titulação do doente  
Mudar de medicação  
Referenciação dos doentes
- **5. CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES**  
Reacções adversas
- **6. ORIENTAÇÕES A DAR AOS DOENTES E AOS SEUS CUIDADORES**  
Administração e adesão correcta ao tratamento  
Eficácia da monitorização  
Monitorização dos efeitos secundários  
O que fazer em caso de sobredosagem accidental  
Manuseamento correcto da embalagem

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

## 1. A DOR CRÓNICA ONCOLÓGICA

- \* A dor é uma experiência comum entre os doentes com cancro
- \* Um dos tipos de dor é a dor crónica
- \* É uma dor persistente que ocorre por várias razões e que pode ser controlada com medicação específica para as dores

### • A Medicação para a dor crónica oncológica

Existe uma série de tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos que podem ser usados para ajudar a controlar a dor crónica oncológica. No entanto, os medicamentos mais frequentemente prescritos para combater este tipo de dor são os analgésicos opiáceos. Estes devem ser receitados em formas de longa duração de acção e serem tomados regularmente pelos doentes de modo a proporcionarem um alívio eficaz das dores crónicas oncológicas.

#### **Opções para o tratamento da dor crónica oncológica não controlada**

- Aumentar a dosagem da medicação
- Alterar a medicação
- Acrescentar outra medicação há já existente
- Explorar tratamentos não farmacológicos

Se a dor crónica oncológica estiver a ser devidamente controlada num doente mas, apesar disso, ele se queixar de dores agudas, isso poderá significar a existência de dor irruptiva. Na secção que se segue poderá encontrar informação mais detalhada sobre este tipo de dor.

## 2. A DOR IRRUPTIVA ONCOLÓGICA

- A dor irruptiva oncológica é caracterizada por um episódio curto de dor intensa que ocorre “para além” ou “acima” da dor crónica de fundo experimentada pelos doentes com cancro.
- É um problema comum nos doentes com cancro, como resultado directo ou indirecto do cancro, ou em consequência do seu tratamento.
- O envolvimento com os doentes é extremamente importante de modo a poder ajudá-los na gestão da dor irruptiva, desde o seu diagnóstico até ao seu tratamento.

- **Definir a dor irruptiva oncológica**

Apesar de não haver definição universalmente aceite para dor irruptiva oncológica, as directrizes da Associação Europeia de Cuidados Paliativos têm uma definição útil de dor irruptiva retirada de *"Breakthrough pain: definition, prevalence, and characteristics by Portenoy RK, Hagen NA (Pain 1990)*.

A dor irruptiva neste documento é definida como:

*“[A] exacerbação transitória da dor que ocorre adicionalmente à dor crónica, caso contrário estabilizada.”*

### Tipos e causas desencadeantes da dor irruptiva oncológica

- **PREVISÍVEL** – dor irruptiva oncológica episódica
  - Voluntária – causada por um movimento como, por exemplo, andar
  - Involuntária – causada por um movimento reflexo como tossir
  - Relacionada com um procedimento - causada por uma intervenção terapêutica como, por exemplo, tratamento de feridas
- **IMPREVISÍVEL** – dor irruptiva oncológica espontânea
  - Não relacionada com uma causa identificável

- **Diagnosticar a dor irruptiva oncológica**

Antes de fazer o diagnóstico de dor irruptiva oncológica é importante:

(i) Verificar se a dor referida pelo doente se deve ao controlo inadequado da dor crónica oncológica.

(ii) Optimizar a medicação para a dor crónica oncológica consoante as necessidades (descrito em Opções para o tratamento da dor crónica oncológica não controlada, na secção “1” deste guia) de modo a ajudar a melhorar os episódios de dor irruptiva oncológica.

Se o doente continuar a sentir dores agudas apesar de receber tratamento eficaz para a dor crónica oncológica, peça-lhe que descreva e explique a natureza da dor que sente. Pode utilizar as perguntas e marcadores de diagnóstico que se seguem como parte da avaliação do diagnóstico da dor irruptiva oncológica.

<b>Diagnosticar a dor irruptiva oncológica</b>	
<b>Perguntas a fazer ao doente</b>	<b>Marcadores de diagnóstico da dor irruptiva oncológica</b>
1. Consegue descrever a dor?	1. Dor aguda para além da dor crónica controlada
2. A dor coincide com algum movimento, p.ex. andar ou tossir?	2. Sim (dor irruptiva previsível) Não (dor irruptiva espontânea)
3. A dor surge perto da hora ou à hora em que lhe é administrada a sua medicação habitual para as dores? (ou seja, quando o efeito desta está teoricamente a diminuir)	3. Não coincide com a administração da medicação habitual para as dores

- **Gerir a dor irruptiva oncológica**

Uma vez diagnosticada, é importante falar com o doente para decidir como proceder para gerir a dor irruptiva oncológica. A dor irruptiva oncológica pode ser tratada com medicamentos que pertençam à classe dos analgésicos opiáceos. Há uma série de formulações e formas de administrar estes medicamentos, p.ex., oral, sublingual, transmucosa, subcutânea.

Nas secções que se seguem pode aceder a mais informação sobre o medicamento Abstral<sup>®</sup>, indicado no tratamento da dor irruptiva oncológica.

### 3. INTRODUÇÃO AO ABSTRAL®

- **Indicações terapêuticas**

Abstral® é um comprimido sublingual de fentanilo indicado para o alívio da dor irruptiva oncológica em doentes que já estejam a ser medicados com analgésicos opiáceos para a dor crónica oncológica.

Não deve ser utilizado para nenhuma outra indicação que não aquela para a qual está autorizado, isto é, Abstral® **deve apenas ser utilizado na gestão de episódios súbitos de dor em doentes adultos sujeitos a terapêutica com analgésicos opiáceos para a dor crónica oncológica.**

- **Seleção do doente**

Em todos os casos, devem ser consultadas as secções relevantes do Resumo de Características do Medicamento de modo a assegurar uma selecção apropriada de doentes. Seguidamente, poderá encontrar uma tabela com algumas considerações sobre como seleccionar um doente Abstral®.

Perfil do doente	Doentes oncológicos que tomam e são tolerantes a opiáceos	Doentes oncológicos que não tomam e não são tolerantes a opiáceos
Considerações	<p>Receitar apenas a doentes que estão numa das seguintes situações: (a tomar)</p> <p>≥ 60 mg de morfina oral</p> <p>≥ 25 µg de fentanilo transdérmico por hora</p> <p>- Dose equianalgésica de outro opiáceo durante, há pelo menos, uma semana</p>	<p>Não utilizar neste grupo pois o fentanilo pode induzir depressão respiratória</p>
População adequada de doentes	✓	✗

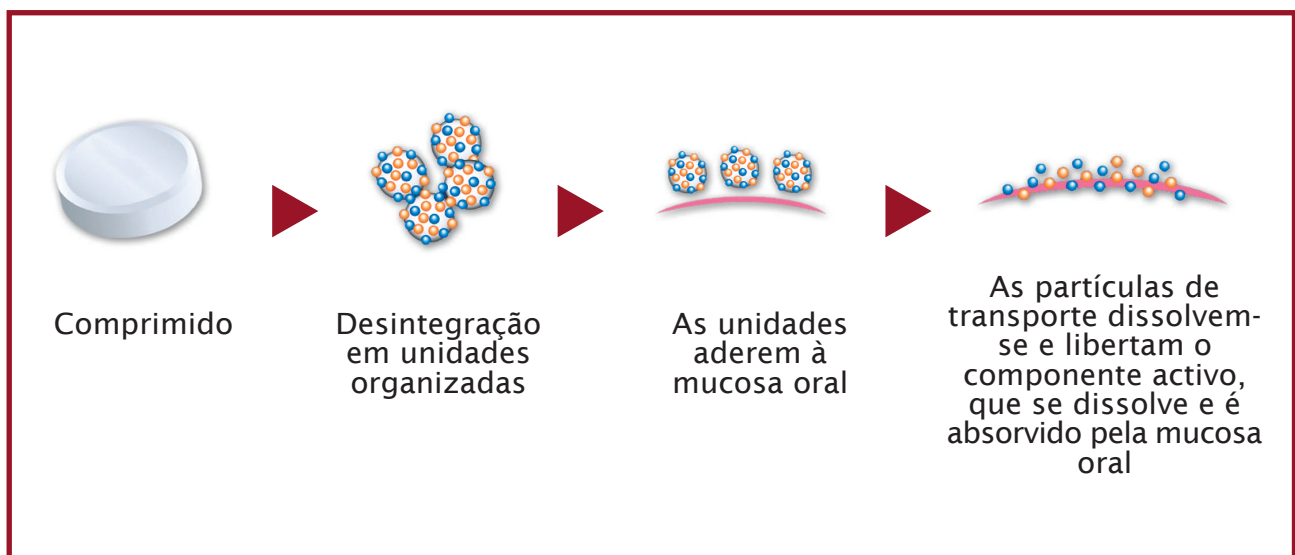
Antes de se dar início ao tratamento com Abstral<sup>®</sup>, é importante que a terapêutica do doente com analgésicos opiáceos de longa acção utilizados para controlar a sua dor persistente tenha estabilizado.

Durante o processo de selecção dos doentes adequados para tomar Abstral<sup>®</sup>, também é importante avaliar se no passado revelaram dependência da medicação para as dores crónicas ou se estão em risco de revelar. Por seu lado, os doentes devem ser informados acerca do risco de dependência associada aos tratamentos com opiáceos, incluindo o Abstral<sup>®</sup>, de modo a que possam decidir também sobre o seu próprio processo de selecção. É também importante avaliar se o doente pode correr o risco de sobredosagem acidental ou de suicídio intencional.

- **Via de administração**

Aos doentes seleccionados para utilizar Abstral® na gestão da dor irruptiva oncológica deve ser dada a seguinte informação acerca da administração desta medicação:

1. Tomar o comprimido no início do episódio de dor irruptiva oncológica.
2. Colocar o comprimido na parte mais funda da boca, por debaixo da língua.
3. Não mastigar, sugar ou morder o comprimido.
4. Deixar o comprimido dissolver-se.
5. Não comer nem beber nada enquanto o comprimido não se dissolve completamente.
6. Os doentes que sofram de xerostomia podem humedecer a mucosa bucal com um pouco de água antes da administração do comprimido.



#### 4. TITULAÇÃO DA DOSE CORRECTA

- **A necessidade da titulação / Ajuste progressivo da dose**

Os doentes a utilizar Abstral<sup>®</sup> devem ter a sua dose ajustada individualmente até atingirem a dose ideal, isto é, que permita alcançar um estado de analgesia adequada, com reacções adversas aceitáveis para cada caso de dor episódica.

##### Orientações para a titulação da dose de Abstral<sup>®</sup>

<b>Dosagem do comprimido</b>	Abstral <sup>®</sup> está disponível nas concentrações de <b>100, 200, 300, 400, 600 e 800</b> µg. A embalagem está codificada com uma cor e os comprimidos têm formas diferentes para que a sua identificação seja fácil.
<b>Dose inicial</b>	Os doentes devem ajustar a dose de forma crescente, a partir de <b>100</b> µg para facilitar a escolha da dosagem ideal com o mínimo possível de efeitos adversos (de acordo com o esquema do ajuste da dose aprovado para o Abstral <sup>®</sup> no seu Resumo das Características do Medicamento).
<b>Dose máxima</b>	Os doentes podem tomar uma dose máxima de <b>800</b> µg por episódio de dor*. Doses acima de <b>800</b> µg por episódio de dor não foram avaliadas em estudos clínicos.
<b>1º episódio de dor irruptiva oncológica</b>	Um máximo de dois comprimidos de <b>100</b> µg pode ser tomado com intervalo de 15 a 30 minutos, durante o primeiro episódio de dor irruptiva oncológica.
<b>2º episódio de dor irruptiva oncológica</b>	Os doentes que experimentarem um alívio de dor inadequado devem utilizar a dose total do primeiro episódio de dor irruptiva oncológica como a dose inicial no episódio seguinte e, aumentar essa dose, se for necessário. Um máximo de dois comprimidos pode ser tomado com intervalo de 15 a 30 minutos, durante o mesmo episódio de dor irruptiva oncológica.

### **Critérios para parar o ajuste crescente da dose**

O ajustamento crescente da dose deve continuar até que aconteça uma das duas situações que se seguem:

- Os doentes atingem a sua dose ideal – esta passa a ser a dose utilizada para controlar episódios subsequentes de dor irruptiva
- Os doentes atingem um alívio eficaz da dor irruptiva oncológica mas têm efeitos adversos inaceitáveis – é necessário reduzir a dose de modo a garantir um alívio de dor real e satisfatório mas com efeitos adversos razoáveis para o doente e controláveis.

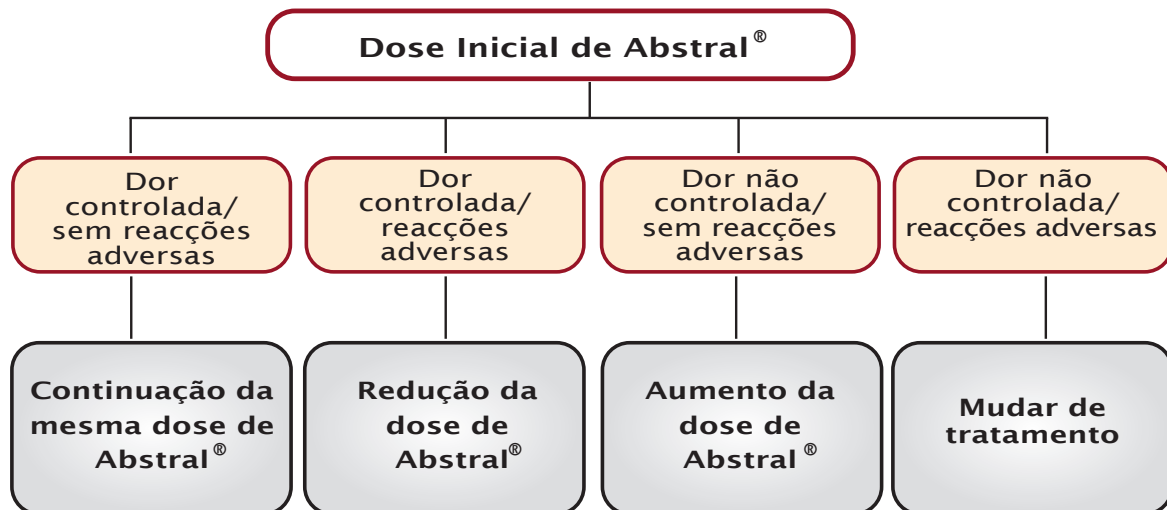
### • **Avaliar a titulação do doente**

É importante lembrar que a titulação individual, isto é, a gestão individual do processo de ajustamento da dose para cada doente, é a chave para alcançar uma dosagem óptima com Abstral® e outras formulações à base de opióides.

Como parte do processo de titulação individual, é de importância vital manter um bom diálogo com os doentes e avaliar regularmente as suas experiências de dor irruptiva oncológica e respectivo alívio. Considerações úteis para a avaliação da experiência e do alívio da dor irruptiva oncológica do doente podem incluir a recolha de informação sobre:

- Detalhes da reacção do doente à titulação e dosagem durante cada episódio de dor irruptiva oncológica
- A capacidade do doente para tolerar a medicação e quaisquer reacções adversas associadas
- O nível de satisfação no alívio da dor que conseguem atingir em relação à sua escala de dor preferida
- Alterações no nível global de intensidade e duração dos respectivos episódios de dor irruptiva oncológica.

A tabela seguinte fornece orientação sobre quando aumentar ou diminuir a dose de Abstral® ou quando mudar de tratamento.



Consultar o Resumo das Características do Medicamento do Abstral® antes de prescrever e para obter informações sobre a dose máxima recomendada.

• **Mudar de medicação**

**Mudar de outro analgésico opiáceo indicado no alívio da dor irruptiva oncológica para o Abstral®**

- Tratamentos diferentes não são equivalentes devido aos diferentes perfis de absorção que apresentam, por essa razão comece sempre a titulação de Abstral® com a dose de 100µg.
- Consulte o Resumo das Características do Medicamento do Abstral® para mais informações importantes sobre o início do tratamento com Abstral®.

**Mudar do Abstral® para outro analgésico opiáceo indicado para a dor irruptiva oncológica**

- Verifique se o ajuste da dose foi feito de forma correcta (e refaça a titulação se for necessário) antes de considerar uma mudança de medicação para a dor irruptiva oncológica.

### **Parar completamente o Abstral®**

- Diminua cuidadosamente as doses, de forma progressiva de modo a evitar sintomas de privação nos casos em que o doente já não necessita de opiáceos
- Se o doente continua com a medicação para a dor crónica com analgésicos opiáceos a descontinuação do Abstral® pode, em geral, ser imediata

### **Referenciação dos doentes**

Os doentes que não sentirem alívio adequado nos seus episódios de dor irruptiva oncológica apesar do ajuste progressivo da dose devem ser novamente apreciados, de modo a rever a estratégia de controlo da dor. Se, apesar disso, os doentes continuarem a não sentir alívio adequado para a dor, deverão ser encaminhados para um especialista de cuidados paliativos com conhecimento específico da dor irruptiva oncológica.

## **5. CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES**

O tratamento com formulações à base de analgésicos opiáceos pode ser associado a reacções adversas. No entanto, o risco de reacções adversas graves é baixo se estas medicações forem utilizadas:

- **No doente certo (como resumido na secção intitulada 'Selecionar o doente Abstral®')**
- **Dentro dos parâmetros definidos no programa de ajuste da dose (consulte a tabela intitulada 'Orientação para a titulação do Abstral®')**
- **De acordo com as indicações autorizadas do medicamento e com a informação de prescrição aprovada (consulte o Resumo das Características do Medicamento do Abstral®)**

De modo a evitar o risco de adição ou de sobredosagem acidental, os doentes que tenham conseguido encontrar a dose ideal de Abstral® após a titulação, deverão ser limitados a tomar um máximo de quatro doses de Abstral por dia.

- **Reacções adversas**

As reacções adversas mais graves associadas à classe dos opiáceos como medicação para a dor são a depressão respiratória, a hipotensão e o choque circulatório. Os doentes deverão, por conseguinte, estar atentos de modo a detectarem indícios precoces de depressão respiratória ao longo da titulação e do processo de tratamento. Outros efeitos indesejáveis frequentes incluem náuseas, dor de cabeça, sonolência/fadiga e tonturas. Pode encontrar mais informações sobre as reacções adversas no Resumo das Características do Medicamento do Abstral®.

## 6. ORIENTAÇÕES PARA OS DOENTES

A maioria dos doentes que sente dores oncológicas crónicas e irruptivas irá, depois de estabelecida a titulação, gerir por si próprio estas situações fora do hospital e do ambiente da clínica oncológica, por vezes com a ajuda de um prestador de cuidados. Para além do médico prescritor recomendar a leitura do Folheto Informativo do Abstral® tanto aos doentes como aos respectivos prestadores de cuidados, está disponível um guia para o doente / prestador de cuidados que deve ser entregue e explicado aquando da prescrição do Abstral®. Os doentes e seus respectivos prestadores de cuidados devem ainda ser alertados para os seguintes aspectos:

- **(A) Administração e adesão ao tratamento correcto**

- O Abstral® deve ser tomado exactamente de acordo com a prescrição médica e não deve ser dado a nenhuma outra pessoa.
- O doente deve continuar com os analgésicos opiáceos de base para a dor crónica enquanto tomar Abstral®.
- Há outras restrições ao uso, como alguns medicamentos, comidas e bebidas – o doente deve ler o Folheto Informativo para obter informação mais detalhada.

- O Abstral® é concebido para administração sublingual e não deve ser mastigado nem engolido inteiro.
- Não devem ser administrados mais de dois comprimidos (comprimido inicial e comprimido suplementar) para um único episódio de dor irruptiva e não devem ser tomadas mais de quatro doses diárias.
- Os comprimidos de Abstral® têm um formato diferente e a embalagem é codificada com uma cor consoante a dosagem do comprimido.
- O doente deverá usar o comprimido com a dosagem adequada (verificar a forma do comprimido e a cor da embalagem).
- Existe o risco de abuso/uso indevido se o produto não for utilizado de acordo com as instruções.

- **(B) Eficácia da monitorização**

- Durante a fase de titulação, o doente deverá monitorizar continuamente a eficácia do Abstral® em proporcionar alívio das suas dores irruptivas oncológicas e comunicar o seguinte ao seu profissional de saúde:
  - Conseguiu um alívio das dores com a dose prescrita?
  - Quanto tempo demorou até sentir alívio da dor?
  - Foi necessária uma dose suplementar para sentir alívio da dor?
  - Quanto tempo, depois da primeira dose, tomou a dose suplementar?

- **(C) Monitorização dos efeitos indesejáveis**

- O doente e o prestador de cuidados devem supervisionar continuamente os efeitos indesejáveis e comunicá-los ao profissional de saúde na visita seguinte ou, imediatamente, caso sejam graves.

- **(D) O que fazer em caso de sobredosagem acidental**

- Uma sonolência extrema e uma respiração superficial podem ser indícios de que o doente excedeu a dosagem ideal acordada. Em caso de sobredosagem, os doentes e seus prestadores de cuidados deverão proceder da seguinte forma:
  - Retirar quaisquer comprimidos (ou restos) que possam ter ficado na boca
  - Alertar o prestador de cuidados para o que se está a passar
  - O prestador de cuidados deve tentar manter o doente consciente
  - Procurar ajuda médica profissional imediata

- **(E) Guardar e eliminar os comprimidos em caso de não utilização**

- Os comprimidos devem ser guardados num local fechado, fora do alcance das crianças de modo a evitar risco de morte.
- Os comprimidos devem ser mantidos na embalagem original, dentro do alvéolo do blister, de modo a estarem protegidos da humidade.
- Os comprimidos que não forem utilizados devem ser entregues na farmácia e eliminados de acordo com os requisitos nacionais e locais.

**Para mais informações deve contactar:**

**o Departamento Médico dos Laboratórios Vitória, S.A.**

**Tel.: 214 758 300**

**Fax.: 214 707 070**

**E-mail.: [labvitoria@labvitoria.pt](mailto:labvitoria@labvitoria.pt)**

## Resumo das Características do Medicamento

### 1. Nome do medicamento

Abstral 100 microgramas comprimidos sublinguais  
Abstral 200 microgramas comprimidos sublinguais  
Abstral 300 microgramas comprimidos sublinguais  
Abstral 400 microgramas comprimidos sublinguais  
Abstral 600 microgramas comprimidos sublinguais  
Abstral 800 microgramas comprimidos sublinguais

### 2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido sublingual contém

100 microgramas de fentanilo (como citrato)  
200 microgramas de fentanilo (como citrato)  
300 microgramas de fentanilo (como citrato)  
400 microgramas de fentanilo (como citrato)  
600 microgramas de fentanilo (como citrato)  
800 microgramas de fentanilo (como citrato)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. Forma farmacêutica

Comprimido sublingual

O comprimido sublingual de 100 microgramas é um comprimido branco e redondo  
O comprimido sublingual de 200 microgramas é um comprimido branco em forma oval  
O comprimido sublingual de 300 microgramas é um comprimido branco em forma de triângulo  
O comprimido sublingual de 400 microgramas é um comprimido branco em forma de diamante  
O comprimido sublingual de 600 microgramas é um comprimido branco em forma de "D"  
O comprimido sublingual de 800 microgramas é um comprimido branco em forma de cápsula

### 4. Informações clínicas

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de episódios súbitos de dor em doentes adultos utilizando tratamento com opióides para a dor crónica provocada pelo cancro.

A dor episódica é uma exacerbação transitória da dor crónica provocada pelo cancro controlada em outros contextos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

O Abstral deve ser administrado apenas em doentes que sejam considerados tolerantes ao seu tratamento com opióides para a dor persistente provocada pelo cancro. Os doentes são considerados tolerantes aos opióides se tomarem diariamente pelo menos 60 mg de morfina por via oral, 25 microgramas de fentanilo transdérmico por hora ou uma dose equianalgésica de outro opióide, durante uma semana ou mais.

Os comprimidos sublinguais de Abstral devem ser administrados directamente debaixo da língua, na sua parte mais profunda. Os comprimidos sublinguais de Abstral não devem ser engolidos, devendo ser permitida a sua completa dissolução na cavidade sublingual, sem mastigação ou sucção. Os doentes devem ser aconselhados a não comer ou beber nada até que o comprimido sublingual esteja completamente dissolvido.

Nos doentes que sofram de xerostomia, poderá usar-se água para humedecer a mucosa bucal antes da administração de Abstral.

#### Ajuste da dose:

O objectivo do ajuste da dose consiste em identificar uma dose óptima de manutenção para o tratamento continuado de dor episódica. Esta dose óptima deverá proporcionar analgesia adequada com um nível aceitável de reacções adversas.

A dose óptima de Abstral será determinada por ajuste crescente, individualmente para cada doente. Estão disponíveis várias doses para utilização durante a fase de ajuste da dose. A dose inicial de Abstral usada deverá ser 100 microgramas, e o ajuste deverá ser crescente, conforme necessário, através da gama de dosagens disponíveis.

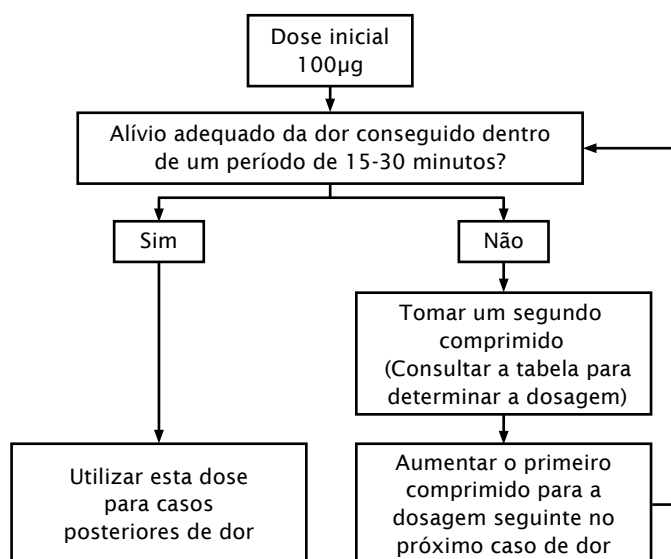
Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados até que se alcance uma dose óptima.

A mudança de outros medicamentos que contenham fentanilo para o Abstral não deverá ocorrer num rácio de 1:1 devido a diferentes perfis de absorção. Se os doentes mudarem de outro medicamento que contenha fentanilo, é necessário proceder-se a um novo ajuste de dose com Abstral.

Recomenda-se o seguinte regime de dose para o ajuste, embora em todos os casos o médico deva ter em consideração a necessidade clínica, a idade e a doença concomitante do doente.

Todos os doentes deverão iniciar o tratamento com um único comprimido sublingual de 100 microgramas. Caso não se obtenha analgesia adequada, dentro de um período de 15-30 minutos após a administração de um único comprimido sublingual, pode administrar-se um (segundo) comprimido sublingual de 100 microgramas suplementar. Caso não se consiga uma analgesia adequada dentro de um período de 15-30 minutos após a primeira dose deverá considerar-se um aumento da dose para o nível mais elevado de dosagem a administrar no próximo episódio de dor (Consultar a figura abaixo apresentada.). O aumento da dose deverá ser continuado, passo a passo, até que se consiga alcançar um estado de analgesia adequado. A dose do (segundo) comprimido sublingual suplementar deverá ser aumentada de 100 para 200 microgramas, em doses de 400 microgramas ou mais. Isto é ilustrado na tabela abaixo apresentada. Não devem ser administrados mais de dois (2) comprimidos sublinguais para um único caso de dor episódica durante esta fase de ajuste.

## PROCESSO DE TITULAÇÃO DE Abstral



Dosagem (microgramas) do primeiro comprimido sublingual por episódio súbito de dor	Dosagem (microgramas) do comprimido suplementar (2º) a administrar, se necessário, 15-30 minutos após a toma do primeiro comprimido
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Caso se consiga um nível adequado de analgesia através da administração da dose superior, mas os efeitos indesejáveis sejam considerados inaceitáveis, poderá administrar-se uma dose intermédia (com um comprimido sublingual de 100 microgramas, conforme se julgue apropriado).

As doses superiores a 800 microgramas não foram avaliadas em estudos clínicos.

De forma a minimizar o risco de reacções adversas relacionadas com os opióides e a identificar a dose apropriada, é imperativo que os doentes sejam monitorizados cuidadosamente pelos profissionais de saúde durante o processo de titulação.

#### **Tratamento de manutenção:**

Assim que tenha sido estabelecida uma dose apropriada, a qual poderá corresponder a mais do que um comprimido, os doentes devem ser mantidos nesta dose e devem limitar o consumo a um máximo de quatro doses de Abstral por dia.

#### **Reajuste da dose:**

Caso a resposta (analgesia ou reacções adversas) à dose titulada de Abstral se altere claramente, poderá ser necessário um ajuste da dose para garantir que se mantém uma dose óptima.

Caso se verifiquem mais de quatro casos de dor episódica por dia, durante um período de mais de quatro dias consecutivos, a dose do opióide de longa acção utilizado para a dor persistente deverá ser reavaliada. Se o opióide ou a dose do opióide de longa acção for alterado(a), a dose de Abstral deverá ser reavaliada e reajustada, conforme necessário, de forma a garantir que o doente se encontra numa dose óptima.

É imperativo que a re-titulação da dose de qualquer analgésico seja monitorizada por um profissional de saúde.

#### **Interrupção do tratamento:**

Para doentes que já não necessitem de qualquer tratamento com opióides, deverá considerar-se a dose de Abstral antes de uma titulação decrescente gradual de opióides de forma a minimizar possíveis efeitos de privação.

Em doentes que continuem com o seu tratamento crónico com opióides para a dor persistente, mas que já não necessitem de tratamento para a dor episódica, o tratamento com Abstral pode ser, de uma forma geral, imediatamente descontinuado.

#### **Utilização em crianças e adolescentes:**

O Abstral não deverá ser utilizado em crianças com idade inferior e 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

#### **Utilização em idosos:**

O ajuste de dose deve ser efectuada com especial cuidado e os doentes deverão ser cuidadosamente observados devido à possibilidade de manifestação de sintomas de toxicidade ao fentanilo (ver secção 4.4).

#### **Utilização em doentes com compromisso renal e hepático:**

Os doentes com disfunção renal ou hepática deverão ser observados atentamente devido à possibilidade de manifestação de sintomas de toxicidade ao fentanilo durante a fase de ajuste de dose do Abstral (ver secção 4.4).

### **4.3 • Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Doentes a quem nunca foram administrados opióides devido ao risco de depressão respiratória potencialmente fatal.

Depressão respiratória grave ou situações de obstrução pulmonar grave.

### **4.4 • Advertências e precauções especiais de utilização**

Os doentes e os seus prestadores de cuidados devem ser informados de que o Abstral contém uma substância activa numa quantidade que pode ser fatal para uma criança e que, assim sendo, devem manter todos os comprimidos fora do alcance e da vista das crianças.

Devido à possibilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis graves quando se faz um tratamento com opióides como o Abstral, os doentes e os seus prestadores de cuidados deverão ser alertados para a importância da correcta administração de Abstral e para a forma como devem reagir caso se manifestem sintomas de sobredosagem.

Antes de se dar início ao tratamento com Abstral, é importante que a terapêutica do doente com opióides de longa acção utilizados para controlar a sua dor persistente tenha estabilizado.

A administração repetida de opióides tais como o fentanilo, pode desenvolver tolerância e dependência física e/ou psicológica. A dependência iatrogénica após o uso terapêutico de opióides é rara.

Tal como todos os opióides, existe um risco de depressão respiratória clinicamente significativa associado à utilização de Abstral. Deverão ser tomadas precauções especiais durante a titulação da dose com Abstral em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou outras condições médicas que os predisponham para a depressão respiratória (e.g. myasthenia gravis) devido ao risco de mais depressão respiratória, que pode mesmo provocar insuficiência respiratória.

O Abstral apenas deve ser administrado com muito cuidado em doentes que possam ser particularmente susceptíveis aos efeitos intracranianos de hipercapnia, tais como os que apresentam sinais de pressão intracraniana elevada, consciência reduzida, coma ou tumores cerebrais. Em doentes com lesões na cabeça, a evolução clínica pode ser mascarada pela utilização de opióides. Nesse caso, deverão utilizar-se opióides apenas se estritamente necessário.

Foi comprovado que o fentanilo intravenoso causa bradicardia. O Abstral deve ser utilizado com precaução em doentes com bradiarritmias.

Os dados de estudos com fentanilo, administrado por via intravenosa, sugerem que os doentes idosos podem apresentar depuração reduzida, uma semi-vida prolongada e podem ser mais sensíveis à substância activa que os doentes mais novos. Os doentes idosos, caquéticos ou debilitados deverão ser cuidadosamente observados devido à possibilidade de manifestação de sintomas de toxicidade ao fentanilo e, se necessário, a dose deve ser reduzida.

O Abstral deve ser administrado com cuidado em doentes com disfunção hepática ou renal, especialmente durante a fase de titulação. A utilização de Abstral em doentes com disfunções hepáticas ou renais pode aumentar a biodisponibilidade do fentanilo e diminuir a sua depuração sistémica, o que pode provocar acumulação e efeitos opióides aumentados e prolongados.

Deve prestar-se especial atenção à administração em doentes com hipovolemia e hipotensão.

O Abstral não foi ainda estudado em doentes com feridas bucais ou mucosite. Nestes doentes, poderá haver um risco de exposição sistémica aumentada ao medicamento e, por isso, recomenda-se especial atenção durante a titulação da dose.

Não se prevêem efeitos relevantes na paragem do tratamento com Abstral, embora se possam verificar sintomas de privação, tais como ansiedade, tremor, sudação, palidez, náuseas e vômitos.

#### 4.5 • Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O fentanilo é metabolizado pelo CYP3A4. Substâncias activas que inibem a actividade do CYP3A4 tais como os antibióticos macrólidos (e.g. eritromicina), os agentes antifúngicos azol (e.g. cetoconazol, itraconazol) ou alguns inibidores da protease (e.g. ritonavir) podem aumentar a biodisponibilidade do fentanilo ao diminuírem a sua depuração sistémica, potencialmente aumentando ou prolongando os efeitos dos opióides. O sumo de toranja é um conhecido inibidor do CYP3A4. Por isso, deverá administrar-se o fentanilo com precaução nos doentes quando em simultâneo com os inibidores do CYP3A4.

A utilização concomitante de outros depressores do SNC, tais como outros derivados da morfina (analgésicos e antitússicos), anestésicos gerais, relaxantes dos músculos esqueléticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos (i.e. benzodiazepinas), hipnóticos, antipsicóticos, clonidina e substâncias relacionadas, poderá produzir efeitos aumentados de depressão do SNC. Poderá ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda.

O álcool potencia os efeitos sedativos dos analgésicos à base de morfina, e por isso, não é recomendada a administração de bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool concomitantemente com Abstral.

A utilização de Abstral não é recomendada em doentes a quem tenham sido administrados inibidores de monoamino-oxidase (IMAO) no período dos 14 dias anteriores, uma vez que foi reconhecida a potenciação grave e imprevisível dos analgésicos opióides pelos inibidores de MAO.

A utilização concomitante de agonistas/antagonistas opióides parciais (e.g. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) não é recomendada. Possuem elevada afinidade para os receptores opióides com uma actividade intrínseca relativamente baixa e, por esta razão, antagonizam parcialmente o efeito analgésico do fentanilo e podem induzir sintomas de privação em doentes dependentes de opióides.

#### 4.6 • Gravidez e aleitamento

A segurança do fentanilo na gravidez não foi ainda estabelecida. Os estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O fentanilo deve apenas ser utilizado durante a gravidez quando estritamente necessário.

O tratamento a longo prazo durante a gravidez poderá causar sintomas de privação no recém-nascido.

O fentanilo não deve ser utilizado durante o trabalho de parto ou parto (incluindo cesariana) uma vez que o fentanilo atravessa a placenta e pode causar depressão respiratória no feto ou no recém-nascido.

O fentanilo é excretado para o leite materno e pode causar sedação e depressão respiratória na criança em amamentação. O fentanilo deve apenas ser utilizado pelas mulheres a amamentar se os benefícios ultrapassarem claramente os riscos potenciais para a mãe e para a criança.

#### 4.7 • Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

No entanto, o fentanilo pode diminuir a capacidade mental ou física para a realização de tarefas potencialmente perigosas tais como a condução ou utilização de maquinaria. Os doentes devem ser advertidos para o facto de não deverem conduzir ou utilizar maquinaria, caso sintam tonturas ou sonolência ou tenham visão turva ou dupla enquanto tomam Abstral.

#### 4.8 • Efeitos indesejáveis

É esperada a manifestação dos efeitos indesejáveis típicos dos opióides com Abstral; estes tendem a diminuir de intensidade com o uso continuado. As reacções adversas potenciais mais graves associadas à utilização de opióides são a depressão respiratória (que pode provocar paragem respiratória), hipotensão e choque. Outras reacções adversas frequentemente reportadas incluem: náuseas, vômitos, obstipação, dor de cabeça, sonolência/fadiga e tonturas.

As reacções adversas em ensaios clínicos com Abstral em doentes e voluntários, com uma suspeita relação com o tratamento, são listados abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência (muito frequentes  $\geq 1/10$ ; frequentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### **Doenças do sistema nervoso**

Muito frequentes: Tonturas, sonolência, cefaleias

Frequentes: Reacção vasovagal, hipoestesia, paraestesia, hiperacúsia

##### **Afecções oculares**

Frequentes: Visão anormal

##### **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino**

Frequentes: Depressão respiratória, rinite, faringite

##### **Doenças gastrointestinais**

Muito frequentes: Náuseas

Frequentes: Vômitos, dor abdominal, diarreia, obstipação, desconforto no estômago, dispepsia, xerostomia

##### **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Frequentes: Erupção cutânea, prurido

##### **Vasculopatias**

Frequentes: Hipotensão ortostática, vermelhidão, afrontamentos

##### **Perturbações gerais e alterações no local de administração**

Muito frequentes: Fadiga

Frequentes: Astenia, irritação local

##### **Perturbações do foro psiquiátrico**

Frequentes: Depressão, anorexia, falta de concentração, euforia

Todas as reacções adversas supramencionadas foram reportadas em voluntários que nunca tinham sido tratados anteriormente com opióides, aos quais foi administrado Abstral. Os doentes (n=23) tratados com Abstral apenas sentiram tonturas, náuseas e vômitos.

As seguintes reacções adversas associadas a outros medicamentos contendo fentanilo também foram reportadas (muito frequentes  $\geq 1/10$ ; frequentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; pouco frequentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raros  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; muito raros  $< 1/10.000$ ; desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

##### **Cardiopatias**

Pouco frequentes: Bradicardia, taquicardia, hipertensão

Muito raros: Arritmias

##### **Doenças do sistema nervoso**

Frequentes: Mioclonia, insónias, distúrbios do paladar

Pouco frequentes: Marcha/coordenação anormal, vertigens, amnésia, distúrbios da fala, tremores

##### **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino**

Pouco frequentes: Hipoventilação, asma, dispneia

Muito raros: Apnea, hemoptise

## Doenças gastrointestinais

Frequentes: Oclusão gastrointestinal, disfagia, úlceras bucais/estomatite, distúrbio da língua

Pouco frequentes: Abdômen aumentado, flatulência, sede

Raros: Soluços

## Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: Retenção urinária, alteração da frequência urinária

Muito raros: Espasmo vesical, oligúria

## Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: Sudação

## Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Frequentes: Lesões acidentais

## Vasculopatias

Frequentes: Vasodilatação

## Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: Mal-estar

## Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Alucinações, confusão, ansiedade, nervosismo, pensamento anormal, sonhos anormais

Pouco frequentes: Agitação, despersonalização, instabilidade emocional

## 4.9 • Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem provocados pelo fentanilo são um prolongamento das suas acções farmacológicas, sendo o efeito mais grave a depressão respiratória, a qual pode provocar paragem respiratória.

No imediato a gestão de sobredosagem provocada por opióides inclui a remoção de restos de comprimidos sublinguais de Abstral da boca, a estimulação física e verbal do doente e uma avaliação do seu nível de consciência. Deve ser estabelecida e mantida uma via de ventilação desobstruída. Se necessário, deve ser inserida uma sonda orofaríngea ou endotraqueal, deve ser administrado oxigénio e deve ser iniciada a ventilação mecânica, conforme se julgue adequado. A temperatura corporal deve ser mantida estável e devem ser administrados fluidos parentéricos em quantidades adequadas.

Para o tratamento da sobredosagem acidental em indivíduos que, não tenham tomado anteriormente opióides, deve usar-se naloxona ou outros antagonistas opióides, conforme clinicamente indicado e de acordo com o respectivo Resumo das Características do Medicamento. A administração repetida de antagonistas opióides pode revelar-se necessária caso a duração da depressão respiratória se prolongue.

Deve tomar-se especial cuidado aquando da utilização de naloxona ou de outros antagonistas opióides no tratamento da sobredosagem em doentes já habituados aos opióides devido ao risco de ocorrência precipitada de síndrome de abstinência aguda.

Caso se verifiquem sintomas de hipotensão severa ou persistente, deverá considerar-se a hipovolemia e esta condição deve ser compatibilizada com um tratamento adequado à base de fluidos parentéricos.

Foi registada rigidez do músculo em interferência com a respiração no caso do fentanilo e em outros opióides. Nesta situação, poderá ser necessário proceder a entubação endotraqueal, ventilação assistida e administração de antagonistas opióides bem como de relaxantes musculares.

## 5. Propriedades farmacológicas

### 5.1 • Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: derivados da fenilpiperidina, código ATC: N02AB03

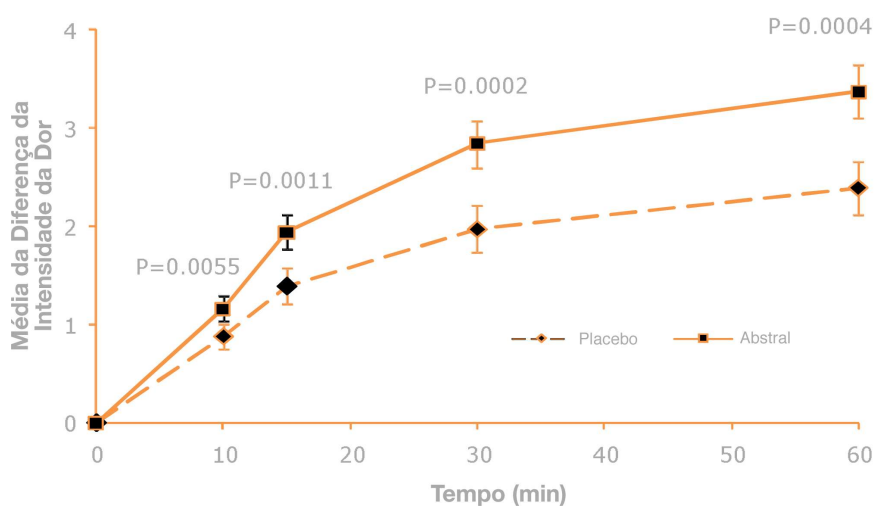
O fentanilo é um analgésico  $\mu$ -opióide potente com rápido início de analgesia e curta duração de acção. O fentanilo é aproximadamente 100 vezes mais potente do que a morfina enquanto analgésico. Os efeitos secundários do fentanilo no sistema nervoso central (SNC), nas funções respiratória e gastrointestinal são características nos analgésicos opióides e são considerados efeitos de classe.

Os efeitos analgésicos do fentanilo estão associados ao nível sanguíneo da substância activa; em doentes que sofram de dor oncológica, as concentrações mínimas eficazes de soro analgésico de fentanilo variam de 0,3-1,2 ng/ml, enquanto os níveis sanguíneos de 10-20 ng/ml produzem anestesia cirúrgica e depressão respiratória profunda.

Em doentes com dor crónica de cancro em doses estáveis de manutenção de opióides verificou-se uma diferença, estatisticamente significativa, na melhoria da intensidade da dor com o Abstral quando comparado com placebo 10 minutos após a administração (ver figura 1 abaixo), revelando uma necessidade significativamente inferior de recurso a tratamento analgésico.

Figura 1 Média da diferença da Intensidade da Dor desde a baseline ( $\pm$  EP) para o Abstral quando comparado com o Placebo (avaliada segundo uma escala de Likert de 0-10)

A segurança e eficácia do Abstral foram avaliadas em doentes que tomavam o medicamento no início do caso de dor episódica. A utilização preventiva de Abstral em relação a casos previsíveis de dor episódica não foi investigada nos ensaios clínicos.



O fentanilo, tal como todos os agonistas dos receptores  $\mu$ -opióides, provoca depressão respiratória dose-dependente. Este risco é mais elevado em casos de doentes que sofram de dor oncológica do que em doentes que sofram de dores crónicas ou em tratamento da dor crónica com opióides. O tratamento a longo prazo com opióides provoca normalmente o desenvolvimento de tolerância aos seus efeitos secundários.

Enquanto os opióides aumentam habitualmente o tónus do músculo liso do tracto urinário, os efeitos práticos tendem a ser variáveis, provocando, em alguns casos, urgência urinária e, em outros, dificuldade de micção.

Os opióides aumentam o tónus e diminuem as contracções propulsivas do músculo liso do tracto gastrointestinal levando a um prolongamento do tempo do trânsito gastrointestinal, que pode ser responsável pelo efeito obstipante do fentanilo.

## 5.2 • Propriedades farmacocinéticas

O fentanilo é um medicamento altamente lipofílico absorvido muito rapidamente através da mucosa oral e mais lentamente através do tracto gastrointestinal. Sendo administrado por via oral, o fentanilo passa por efeitos hepáticos e intestinais de primeira passagem acentuados.

O Abstral é uma fórmula de comprimido sublingual de rápida dissolução. A rápida absorção do fentanilo ocorre cerca de 30 minutos depois da administração de Abstral. A biodisponibilidade do Abstral não foi ainda estudada mas estima-se que ronde os 70%. A média de concentrações máximas de fentanilo no plasma varia de 0,2 a 1,3 ng/ml (após a administração de 100 a 800  $\mu$ g de Abstral) e são alcançados dentro de 22,5 a 240 minutos.

Cerca de 80-85% de fentanilo encontra-se ligado às proteínas do plasma, especialmente à  $\alpha$ 1-glicoproteína e, numa extensão mais reduzida, à albumina e lipoproteína. O volume de distribuição do fentanilo em estado estacionário é de cerca de 3-6l/kg.

O fentanilo é metabolizado principalmente através do CYP3A4 para um número de metabolitos farmacologicamente inativos, nomeadamente norfentanilo. Nas 72 horas após a administração de fentanilo intravenoso, cerca de 75% da dose é excretada para a urina, principalmente sob a forma de metabolitos, com menos de 10% como fármaco inalterado. Aproximadamente 9% da dose é recuperada nas fezes, essencialmente sob a forma de metabolitos. A depuração plasmática total do fentanilo ronda os 0,5 l/h/kg. Depois da administração de Abstral, a principal semi-vida de eliminação do fentanilo é de cerca de 7 horas (variância de 3 a 12,5 horas) e a semi-vida terminal é de cerca de 20 horas (variância de 11,5 a 25 horas).

Demonstrou-se que a farmacocinética do Abstral é proporcional à dose de 100 a 800  $\mu$ g.

Disfunção renal/ hepática

O compromisso da função hepática ou renal pode provocar concentrações aumentadas de soro sanguíneo. Os doentes idosos, caquéticos ou com perturbações gerais podem apresentar uma depuração plasmática inferior de fentanilo, esta passível de provocar uma semi-vida terminal mais prolongada para o composto (ver secções 4.2 e 4.4).

### 5.3 • Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança de farmacologia e de toxicidade de dose repetida não revelam qualquer outro perigo especial para os humanos para além dos abrangidos por outras secções deste RCM. Os estudos com animais revelaram fertilidade reduzida e mortalidade acentuada nos fetos de rato. Os efeitos teratogénicos não foram, contudo, demonstrados.

A análise de mutagenicidade nas bactérias e nos roedores produziram efeitos negativos. Tal como os restantes opióides, o fentanilo revelou efeitos mutagénicos in vitro em células de mamífero. O risco mutagénico com utilização terapêutica revela-se improvável uma vez que os efeitos foram induzidos apenas em concentrações muito elevadas.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo.

## 6. • Informações farmacêuticas

### 6.1 • Lista dos excipientes

Manitol (E421)  
Celulose microcristalina siliciada  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio

### 6.2 • Incompatibilidades

Não aplicável

### 6.3 • Prazo de validade

2 anos

### 6.4 • Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### 6.5 • Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos sublinguais de Abstral são embalados em blisters resistentes à abertura por crianças com alvéolos de OPA/alumínio/PVC e película de papel/poliéster/alumínio inseridos numa caixa de cartão externa. A embalagem está diferenciada por cores para cada dosagem do comprimido sublingual de Abstral.

Dimensões da embalagem: Embalagens de 10 ou 30 comprimidos sublinguais. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 • Precauções especiais de eliminação

Os resíduos deverão ser eliminados de forma segura. Os doentes/prestadores de cuidados deverão ser encorajados a devolver qualquer medicamento não utilizado à Farmácia para ser eliminado de acordo com os requisitos nacionais e locais.

## 7. • Titular da autorização de introdução no mercado

ProStrakan Ltd,  
Galabank Business Park,  
Galashiels TD1 1QH  
Reino Unido

#### **8. • Número(s) da autorização de introdução no mercado**

Abstral 100 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 10 unidades: 5170105  
Abstral 100 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 30 unidades: 5170113  
Abstral 200 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 10 unidades: 5170121  
Abstral 200 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 30 unidades: 5170139  
Abstral 300 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 10 unidades: 5170147  
Abstral 300 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 30 unidades: 5170154  
Abstral 400 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 10 unidades: 5170162  
Abstral 400 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 30 unidades: 5170170  
Abstral 600 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 30 unidades: 5170204  
Abstral 800 µg - Comprimido sublingual -Embalagem de 30 unidades: 5170212

#### **9. • Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado**

Data da primeira autorização: 16 de Junho de 2009

#### **10. Data da revisão do texto**

Aprovado em 28-04-2010

## BIBLIOGRAFIA

1. Davies A (Ed). Cancer-related breakthrough pain. Oxford: Oxford University Press. 2006a: 1-11.
2. Mercadante S et al. Episodic (Breakthrough) Pain. Consensus Conference of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Episodic (Breakthrough) Pain. Cancer 2002; 94: 832-9.
3. Resumo das características do Medicamento do Abstral.
4. Data on file. Clinical Study Report SuF-002.
5. Hagen NA, Fisher K, Victorino C, Farrar JT. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials. Journal of Palliative Medicine 2007, 10(1):47-55.
6. Davies A. The management of cancer-related breakthrough pain – APM task group recommendations [apresentação na British Pain Society, 16 de Abril de 2008].



## LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A.

Rua Elias Garcia, 28 Venda Nova  
2700-327 Amadora | N.I.P.C. 500 162 220  
Matrícula na C. R. C. da Amadora  
sob o nº 500 162 220 - Capital Social € 750.000,00

