

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS**

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH, 1020 Vienna, Vorgartenstraße 206B Austria	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH, 1020 Vienna, Vorgartenstraße 206B Austria	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH, 1020 Vienna, Vorgartenstraße 206B Austria	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH, 1020 Vienna, Vorgartenstraße 206B Austria	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH, 1020 Vienna, Vorgartenstraße 206B Austria	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Bélgica	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Bélgica	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Bélgica	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Bélgica	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Bélgica	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Croácia	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb, Croatia	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Croácia	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb, Croatia	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Croácia	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb, Croatia	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Croácia	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb, Croatia	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Croácia	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb, Croatia	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Chipre	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Chipre	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Chipre	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Répubblica Checa	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, Prague 5, 150 00 Czech Republic	Durogesic 12 mcg/h	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Répubblica Checa	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, Prague 5, 150 00 Czech Republic	Durogesic 25 mcg/h	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Répubblica Checa	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, Prague 5, 150 00 Czech Republic	Durogesic 50 mcg/h	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Répubblica Checa	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, Prague 5, 150 00 Czech Republic	Durogesic 75 mcg/h	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Républica Checa	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, Prague 5, 150 00 Czech Republic	Durogesic 100 mcg/h	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Dinamarca	Janssen Cilag A/S Bregnerødvej 133 3460 Birkerød Denmark	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Dinamarca	Janssen Cilag A/S Bregnerødvej 133 3460 Birkerød Denmark	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Dinamarca	Janssen Cilag A/S Bregnerødvej 133 3460 Birkerød Denmark	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Dinamarca	Janssen Cilag A/S Bregnerødvej 133 3460 Birkerød Denmark	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Dinamarca	Janssen Cilag A/S Bregnerødvej 133 3460 Birkerød Denmark	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Finlândia	Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 02130 Espoo Finland	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Finlândia	Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 02130 Espoo Finland	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Finlândia	Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 02130 Espoo Finland	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Finlândia	Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 02130 Espoo Finland	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Finlândia	Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 02130 Espoo Finland	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
França	JANSSEN-CILAG 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 ISSY-LES- MOULINEAUX Cedex 9 France	Durogesic 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
França	JANSSEN-CILAG 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 ISSY-LES- MOULINEAUX Cedex 9 France	Durogesic 25 microgrammes/heure, dispositif transdermique	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
França	JANSSEN-CILAG 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 ISSY-LES- MOULINEAUX Cedex 9 France	Durogesic 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
França	JANSSEN-CILAG 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 ISSY-LES- MOULINEAUX Cedex 9 France	Durogesic 75 microgrammes/heure, dispositif transdermique	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
França	JANSSEN-CILAG 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 ISSY-LES- MOULINEAUX Cedex 9 France	Durogesic 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Alemanha	JANSSEN-CILAG GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss, Germany	Durogesic SMAT	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Alemanha	JANSSEN-CILAG GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss, Germany	Durogesic SMAT	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Alemanha	JANSSEN-CILAG GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss, Germany	Durogesic SMAT	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Alemanha	JANSSEN-CILAG GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss, Germany	Durogesic SMAT	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Alemanha	JANSSEN-CILAG GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss, Germany	Durogesic SMAT	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. 56 Eirinis Ave., 151 21, Pefki, Greece	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. 56 Eirinis Ave., 151 21, Pefki, Greece	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. 56 Eirinis Ave., 151 21, Pefki, Greece	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. 56 Eirinis Ave., 151 21, Pefki, Greece	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Grécia	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. 56 Eirinis Ave., 151 21, Pefki, Greece	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Hungria	Janssen-Cilag Kft. 1123 Budapest, Nagyenyed utca 8 -14 Magyarország Hungary	Durogesic 12 mikrogramm/óra transzdermális tapasz	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Hungria	Janssen-Cilag Kft. 1123 Budapest, Nagyenyed utca 8 -14 Magyarország Hungary	Durogesic 25 mikrogramm/óra transzdermális tapasz	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Hungria	Janssen-Cilag Kft. 1123 Budapest, Nagyenyed utca 8 -14 Magyarország Hungary	Durogesic 50 mikrogramm/óra transzdermális tapasz	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Hungria	Janssen-Cilag Kft. 1123 Budapest, Nagyenyed utca 8 -14 Magyarország Hungary	Durogesic 75 mikrogramm/óra transzdermális tapasz	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Hungria	Janssen-Cilag Kft. 1123 Budapest, Nagyenyed utca 8 -14 Magyarország Hungary	Durogesic 100 mikrogramm/óra transzdermális tapasz	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Islândia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Islândia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Islândia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Islândia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Islândia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Irlanda	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Irlanda	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Irlanda	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Irlanda	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Irlanda	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Itália	JANSSEN-CILAG SpA Via M. Buonarroti, 23 20093 COLOGNO MONZESE (MI), Italy	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Itália	JANSSEN-CILAG SpA Via M. Buonarroti, 23 20093 COLOGNO MONZESE (MI), Italy	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Itália	JANSSEN-CILAG SpA Via M. Buonarroti, 23 20093 COLOGNO MONZESE (MI), Italy	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Itália	JANSSEN-CILAG SpA Via M. Buonarroti, 23 20093 COLOGNO MONZESE (MI), Italy	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Itália	JANSSEN-CILAG SpA Via M. Buonarroti, 23 20093 COLOGNO MONZESE (MI), Italy	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Luxemburgo	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Luxemburgo	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Luxemburgo	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Luxemburgo	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Luxemburgo	Janssen-Cilag N.V. Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Malta	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse Belgium	Durogesic DTrans	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Malta	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse Belgium	Durogesic DTrans	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Malta	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse Belgium	Durogesic DTrans	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Malta	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse Belgium	Durogesic DTrans	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Malta	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse Belgium	Durogesic DTrans	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Holanda	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg PO Box 90240 5000 LT Tilburg The Netherlands	Durogesic 12 µg/uur	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Holanda	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg PO Box 90240 5000 LT Tilburg The Netherlands	Durogesic 25 µg/uur	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Holanda	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg PO Box 90240 5000 LT Tilburg The Netherlands	Durogesic 50 µg/uur	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Holanda	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg PO Box 90240 5000 LT Tilburg The Netherlands	Durogesic 75 µg/uur	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Holanda	Janssen-Cilag B.V. Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg PO Box 90240 5000 LT Tilburg The Netherlands	Durogesic 100 µg/uur	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Noruega	Janssen-Cilag AS Drammensveien 288 NO-0283 Oslo Norway	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Noruega	Janssen-Cilag AS Drammensveien 288 NO-0283 Oslo Norway	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Noruega	Janssen-Cilag AS Drammensveien 288 NO-0283 Oslo Norway	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Noruega	Janssen-Cilag AS Drammensveien 288 NO-0283 Oslo Norway	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Noruega	Janssen-Cilag AS Drammensveien 288 NO-0283 Oslo Norway	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Polónia	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Polónia	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Polónia	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Polónia	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Polónia	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Portugal	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Portugal	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Portugal	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Portugal	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Portugal	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Eslovénia	Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana Slovenia	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Eslovénia	Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana Slovenia	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Eslovénia	Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana Slovenia	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Eslovénia	Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana Slovenia	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Eslovénia	Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana Slovenia	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Espanha	JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7 28042, Madrid Spain	Durogesic Matrix	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Espanha	JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7 28042, Madrid Spain	Durogesic Matrix	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Espanha	JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7 28042, Madrid Spain	Durogesic Matrix	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Espanha	JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7 28042, Madrid Spain	Durogesic Matrix	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Espanha	JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7 28042, Madrid Spain	Durogesic Matrix	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Suécia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Suécia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora
Suécia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Suécia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Suécia	Janssen-Cilag AB Box 7073 192 07 Sollentuna Sweden	Durogesic	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	12 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	2,1 mg/5,25 cm ² que liberta 12,5µg de fentanilo por hora
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,2 mg/10,5 cm ² que liberta 25µg de fentanilo por hora

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,4 mg/21 cm ² que liberta 50µg de fentanilo por hora
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,6 mg/31,5 cm ² que liberta 75µg de fentanilo por hora
Reino Unido	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Durogesic DTrans	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,8 mg/42 cm ² que liberta 100µg de fentanilo por hora

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Conclusões científicas

Antecedentes

Durogesic adesivo transdérmico contém fentanilo, que é um potente analgésico opioide sintético, pertencente aos derivados da piperidina. Pensa-se que a ação analgésica do fentanilo é mediada principalmente por recetores opióides μ .

Os adesivos transdérmicos foram desenvolvidos como uma opção de tratamento parentérico não invasiva para evitar o mecanismo de primeira passagem e atingir uma libertação e níveis plasmáticos constantes. O fentanilo possui solubilidade lipídica e potência elevadas, que o tornam adequado para administração transdérmica. Estão disponíveis 5 dosagens diferentes do adesivo: 12, 25, 50, 75 e 100 $\mu\text{g/h}$. A dosagem do adesivo mais baixa disponível é de 12,5 $\mu\text{g/h}$, que é designada como 12 $\mu\text{g/h}$ para a distinguir de uma dosagem de 125 $\mu\text{g/h}$ que pode ser prescrita utilizando vários adesivos.

O fentanilo é comercializado como anestésico I.V. desde a década de 1960. Durogesic (fentanilo) adesivos transdérmicos está registado a nível nacional nos seguintes 24 países do Espaço Económico Europeu (EEE): Alemanha, Áustria, Bélgica, Chipre, Croácia, Dinamarca, Eslovénia, Espanha, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Islândia, Itália, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa e Suécia.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros quanto à autorização de Durogesic e nomes associados, a Comissão Europeia (CE) notificou a Agência Europeia de Medicamentos relativamente a um procedimento oficial de arbitragem nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) autorizados para o medicamento supracitado e, assim, harmonizar os RCM em toda a UE.

O âmbito deste procedimento está limitado a Durogesic adesivos transdérmicos.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Resumo das Características do Medicamento (RCM)

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

De acordo com a norma orientadora da EMA sobre o desenvolvimento clínico de medicamentos destinados ao tratamento da dor (*Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment of Pain*) (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) e a diretriz da OMS sobre o alívio da dor oncológica (*Guideline on Cancer Pain Relief*), a intensidade da dor pode ser classificada como ligeira, moderada e intensa. Dado que o termo «dor intratável» não se encontra adequadamente definido, foi substituído por «intensa», que capta a essência do termo «intratável».

A eficácia de Durogesic foi demonstrada em seis estudos em adultos com dor não oncológica, dos quais cinco foram sem ocultação e três não tiveram um braço comparador. Os indivíduos (n = 1667) incluídos tinham dor lombar crónica, osteoartrite ou artrite reumatoide ou dor de origem não especificada. Os estudos tiveram uma duração que variou entre 28 dias e 13 meses.

O uso de adesivos de fentanilo está bem estabelecido conforme refletido pela grande base de dados, em situações de dor quer oncológica quer não oncológica intensa (p. ex., em cenários tais como queimaduras graves ou lesões pós-traumáticas). Por conseguinte, o CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de fornecer uma redação abrangente comum das indicações, sem diferenciação explícita entre dor oncológica e não oncológica. O esquema de tratamento previsto é restringido ao tratamento opioide contínuo e prolongado da dor crónica intensa.

Indicação pediátrica

Como descrito no Relatório Público de Avaliação de outubro de 2007 relativamente aos dados pediátricos, o tratamento prolongado da dor crónica intensa em crianças a partir dos 2 anos de idade que estejam a receber terapia opioide está indicado na secção 4.1 do RCM harmonizado proposto e também está presente na maioria dos RCM. A redação proposta foi desenvolvida para ficar em linha com as populações avaliadas nos estudos clínicos e para manter o alinhamento entre as indicações para doentes adultos e pediátricos.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Por motivos de segurança, a adição do texto de que deve ser utilizada a menor dose eficaz foi incluída nesta subsecção. A informação fornecida na secção 4.2 é parcialmente apresentada em até três tabelas e só se destina a ser usada para converter de outros opioides para Durogesic e não vice-versa:

Tabela 1 - Conversão de potência equianalgésica: devido a diferenças na potência relativa de vários analgésicos opioides, é necessária orientação relativa às doses equianalgésicas de vários medicamentos. A tabela 1 inicialmente proposta foi simplificada a pedido do CHMP, na qual os fatores de conversão de um medicamento para morfina oral já são fornecidos, com a intenção de reduzir o risco de erros na conversão de outros opioides para morfina oral, devido a menos cálculos.

Tabela 2: concebida para doentes adultos que têm uma necessidade de rotação ou conversão de outro regime opioide (proporção de conversão de morfina oral para fentanilo transdérmico aproximadamente igual a 150:1).

Tabela 3: foi proposta em 1996 uma tabela de conversão alternativa de morfina oral para fentanilo sistema terapêutico transdérmico (STT), com base nos dados de um estudo clínico do fentanilo STT em indivíduos tolerantes a regimes estáveis de morfina de libertação sustentada (LS), por Donner et al. (1996)¹.

Doentes sem tratamento prévio com opioides

Embora a experiência clínica seja limitada com Durogesic em doentes sem tratamento prévio com opioides e, em geral, a via transdérmica não seja recomendada em doentes sem tratamento prévio com opioides, o titular da AIM reconhece que, em circunstâncias clínicas excecionais, pode ser considerado o adesivo de fentanilo de 12 µg/h, quando não se considerar apropriado começar o tratamento com opioides orais. Nesses casos, foi adicionado como advertência o potencial para hipoventilação que constitui risco de vida.

Populações especiais

Os idosos ou os doentes com insuficiência renal ou hepática devem ser observados de perto e, se necessário, devem ser efetuadas reduções da dose. Em idosos ou doentes com insuficiência renal ou hepática sem tratamento prévio com opioides, poderão existir situações em que é necessário e apropriado o início do tratamento opioide com uma formulação transdérmica (p. ex., em casos de dificuldades em engolir). Nesses casos, os benefícios do tratamento em causa devem ser superiores aos riscos (depressão do sistema nervoso central e depressão respiratória).

População pediátrica

¹ Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. (1996). Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. Pain. 1996; 64(3): 527-534.

As crianças com idades iguais ou superiores a 16 anos seguem a posologia dos adultos e, para crianças com 2-16 anos, foi fornecida uma tabela com dosagens recomendadas de Durogesic para doentes pediátricos com base na dose oral diária de morfina.

- Ajuste da dose e terapêutica de manutenção

Dado que não estão disponíveis dados farmacocinéticos (FC) para sustentar a segurança da substituição dos adesivos em intervalos de 48 horas, o titular da AIM não recomenda intervalos entre as doses inferiores a 72 horas. A substituição do adesivo antes das 72 horas poderá resultar em concentrações séricas de fentanilo aumentadas, o que poderá aumentar o risco de acontecimentos adversos. O titular da AIM clarificou que só na primeira aplicação é que um adesivo pode ser substituído após 48 horas quando a analgesia é insuficiente. Além disso, a substituição precoce do adesivo só é aconselhada no caso raro de um problema com a respetiva adesão. Nesse caso, é recomendado que o doente seja monitorizado de perto relativamente a concentrações séricas aumentadas.

Secção 4.3 – Contraindicações

Foram incluídas no RCM harmonizado contra-indicações relativas a depressão respiratória grave, hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e ao uso na dor aguda ou pós-operatória.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Foram efetuadas revisões das secções sobre o uso em doentes sem tratamento prévio com opioides ou não tolerantes aos opioides e sobre o uso com febre ou com a aplicação de calor externo. Além disso, as frases de advertência sobre a intermutabilidade foram eliminadas, pois é necessário seguir as orientações locais relativas à distribuição dos adesivos de fentanilo, que poderão diferir entre os Estados-Membros.

Outras advertências incluídas na secção 4.4 são: doença pulmonar crónica, dependência de drogas e potencial para abuso, sistema nervoso central, incluindo pressão intracraniana aumentada, doença cardíaca, hipotensão, insuficiência hepática, insuficiência renal, depressão respiratória, síndrome serotoninérgica, exposição acidental por transferência de um adesivo, uso em doentes idosos, trato gastrointestinal, população pediátrica, aleitamento e doentes com miastenia grave. Foi incluída uma advertência para doentes com insuficiência renal de que é necessária uma observação cuidadosa relativamente a sinais de toxicidade do fentanilo (e, se necessário, a redução da dose), pois a farmacocinética do fentanilo não foi avaliada nesta população de doentes.

Relativamente às interações com inibidores da CYP3A4, embora o uso concomitante com Durogesic não seja recomendado, em casos onde os benefícios sejam superiores ao risco acrescido de efeitos adversos, um período de *washout* de 2 dias antes da aplicação do primeiro adesivo de Durogesic foi considerado suficiente na maioria dos casos. Contudo, foi adicionada uma advertência de que seria necessário mais tempo para os inibidores da CYP3A4 com uma semivida prolongada (tal como a amiodarona) ou para os inibidores da CYP3A4 com inibição dependente do tempo ou baseada no mecanismo (tais como eritromicina, nicardipina, idelalisib, ritonavir) e que a informação do medicamento do inibidor da CYP3A4 deve ser consultada relativamente à semivida e à duração do efeito inibitório antes de aplicar o primeiro adesivo de Durogesic.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações relacionadas com a farmacodinâmica propostas foram aprovadas nas partilhas do trabalho do RPS em 2010 e 2015. Nomeadamente: interações relacionadas com a farmacodinâmica

com medicamentos de ação central e o álcool, inibidores da monoaminoxidase, medicamentos serotoninérgicos e uso concomitante de opioides agonistas/antagonistas mistos, bem como interações relacionadas com a farmacocinética com inibidores da CYP3A4 e indutores da CYP3A4.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

Dado que se sabe que a passagem placentária do fentanilo ocorre nas gravidezes humanas e o potencial risco para os seres humanos é desconhecido, foi incluída uma frase de advertência de que o Durogesic não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que claramente necessário. A redação proposta para o aleitamento/amamentação que foi acordada para os adesivos transdérmicos que contêm fentanilo durante dois procedimentos de partilha do trabalho do RPS foi aprovada pelo CHMP. A redação da subsecção «Fertilidade» foi alterada para garantir a consistência entre os diferentes medicamentos que contêm fentanilo.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A redação desta secção foi alterada de acordo com a partilha do trabalho do RPS (2010), de que o Durogesic poderá diminuir a capacidade mental e/ou física necessária para a realização de tarefas potencialmente perigosas, tais como conduzir ou operar máquinas.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O titular da AIM resumiu as reações adversas mais frequentemente notificadas nesta secção com base nos dados de segurança agrupados derivados de 11 ensaios clínicos com um total de 1 854 participantes adultos e pediátricos. A lista proposta das reações adversas mais frequentemente notificadas a partir dos dados de segurança agrupados foi considerada aceitável, com uma pequena alteração para melhorar a legibilidade.

Foi proposta uma tabela com reações adversas dos dados de ensaios clínicos e pós-comercialização para indivíduos adultos e pediátricos conjuntamente, em linha com a atual tabela de reações adversas no perfil de segurança central (*Core Safety Profile – CSP*). Dado que não existem diferenças acentuadas no perfil de segurança de indivíduos adultos e pediátricos, a decisão do titular da AIM de não incluir uma tabela separada foi considerada aceitável. As diferenças substanciais entre os RCM relativamente às frequências atribuídas a reações adversas individuais foram discutidas e resolvidas.

A redação relativa à tolerância e dependência, aos sintomas de abstinência de opioides e à síndrome de abstinência neonatal segue exatamente o texto incluído no CSP e é considerada aceitável. Dado que o texto relativo ao potencial risco de síndrome serotoninérgica foi incluído nas secções 4.4 e 4.5 do RCM harmonizado, a secção 4.8 do RCM harmonizado também foi atualizada com uma frase de que foram notificados casos de síndrome serotoninérgica quando medicamentos que contêm fentanilo foram administrados concomitantemente com medicamentos fortemente serotoninérgicos.

Secção 4.9 – Sobredosagem

A sobredosagem de um opioide como o fentanilo pode levar a hipotensão persistente devido a vasodilatação periférica. A vasodilatação é eficazmente revertida pela naloxona. Em caso de persistência da hipotensão após a administração de naloxona, é recomendado considerar cuidados médicos padrão para hipovolemia, incluindo controlo de fluidos.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

Os resultados de todos os estudos farmacodinâmicos ou de eficácia realizados em doentes pediátricos foram incluídos nesta secção e o número de doentes pediátricos foi colocado de acordo com as outras secções do RCM harmonizado. A informação relacionada com estudos na indicação da dor pós-

operatória em indivíduos sem tratamento prévio com opioides não foi mantida, pois não faz parte das indicações de Durogesic.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

Os textos das subsecções absorção, distribuição, biotransformação e excreção são considerados aceitáveis. O novo subtítulo relativo a linearidade/não linearidade é justificado por dados adequados e também considerado aceitável. No que respeita a «Populações especiais», o texto baseado nos dados é justificado e foi considerado aceitável com algumas alterações.

Secção 5.3 - Dados de segurança pré-clínica

A redação relativa a esta subsecção foi alterada em linha com a informação disponível para assegurar a consistência entre os diferentes medicamentos que contêm fentanilo.

Folheto Informativo (FI)

O FI foi harmonizado tendo em consideração todas as revisões do RCM que são relevantes para o FI.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o Comité considerou a arbitragem nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE relativa ao medicamento Durogesic adesivos transdérmicos;
- o Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Durogesic e nomes associados, bem como nas secções remanescentes do RCM, rotulagem e folheto informativo;
- o Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM para sustentar a harmonização proposta da informação do medicamento;
- o Comité concordou com um resumo das características do medicamento, uma rotulagem e um folheto informativo harmonizados para Durogesic e nomes associados;

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e os folhetos informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para Durogesic e nomes associados.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício de Durogesic e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas da informação do medicamento.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 12 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 25 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 75 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 100 microgramas/hora sistema transdérmico

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema transdérmico.

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Durogesic está indicado no tratamento da dor crónica grave que necessite de administração contínua de opióides por um período de tempo prolongado.

Crianças

Tratamento de longa duração da dor crónica grave em crianças a partir dos dois anos que estejam a receber terapêutica opióide.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As doses de **Durogesic** devem ser individualizadas, com base na situação clínica do doente e devem ser avaliadas em intervalos regulares após a aplicação. Deve ser utilizada a dose efetiva mais baixa. Os sistemas são concebidos para fornecer aproximadamente 12, 25, 50, 75 e 100 microgramas/h de fentanilo para a circulação sistémica, o que representa cerca de 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 e 2,4 mg por dia respetivamente.

Seleção da posologia inicial

A dose inicial apropriada de **Durogesic** deve basear-se na dose atual de opióides administrada ao doente. É recomendado que **Durogesic** seja utilizado por doentes que tenham demonstrado tolerância a opióides. Outros fatores a considerar são o estado geral e a situação clínica atuais do doente, incluindo a dimensão corporal, a idade e o grau de debilidade, assim como, o grau de tolerância aos opióides.

Adultos

Doentes com tolerância aos opióides

Em doentes tolerantes a opióides para converter opióides administrados por via oral ou parentérica para **Durogesic**, consultar abaixo a Conversão de potência equianalgésica. A dose pode ser

subsequentemente titulada para cima ou para baixo, se necessário, com incrementos de 12 ou 25 mcg/h para atingir a menor dose apropriada de **Durogesic**, dependendo da resposta e necessidade de analgésicos suplementares.

Doentes que nunca receberam opióides

De um modo geral, a via transdérmica não é recomendada em doentes que nunca receberam opióides. Devem se consideradas vias de administração alternativas (oral, parentérica). Para prevenir a sobredosagem é recomendado que os doentes que nunca receberam opióides, recebam doses baixas de opióides de libertação imediata (ex. morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol e codeína) para que sejam titulados até alcançar uma dose analgésica equivalente de **Durogesic** com uma taxa de libertação de 12 mcg/h ou 25 mcg/h. Os doentes podem depois mudar para **Durogesic**.

Nos casos em que não é considerado possível iniciar com opióides orais e **Durogesic** é considerado o único tratamento apropriado para doentes que nunca receberam opióides, apenas deve ser considerada a dose de iniciação mais baixa (i.e. 12 mcg/h). Nestas circunstâncias, o doente deve ser rigorosamente monitorizado. Existe o potencial para hipoventilação grave ou fatal mesmo quando se inicia a terapêutica com a dose mais baixa de **Durogesic** em doentes que nunca receberam opióides (ver secções 4.4. e 4.9).

Conversão de potência equianalgésica

Nos doentes atualmente a receber analgésicos opióides, a dose inicial de **Durogesic** deve ser baseada na dose diária do opióide recebido anteriormente. Para calcular a dose inicial apropriada de **Durogesic**, devem ser seguidos os passos abaixo.

1. Calcular a dose de 24 horas (mg/dia) do opióide que está a ser utilizado atualmente.
2. Converter esta quantidade na dose equianalgésica de 24 horas de morfina oral usando os fatores de multiplicação da Tabela 1 para a via de administração apropriada.
3. Para obter a dosagem de **Durogesic** correspondente à dose equianalgésica de 24 horas de morfina calculada, usar a Tabela 2 ou 3 de conversão de dosagens, do seguinte modo:
 - a. A Tabela 2 é para doentes adultos que têm necessidade de rotação de opióide, ou que estão menos estáveis do ponto de vista clínico (a taxa de conversão da morfina oral em fentanilo transdérmico é aproximadamente igual a 150:1).
 - b. A Tabela 3 aplica-se a doentes adultos que estão estabilizados, e apresentam boa tolerabilidade com o regime opióide (a taxa de conversão da morfina oral em fentanilo transdérmico é aproximadamente igual a 100:1).

Tabela 1: Tabela de Conversão - Fatores de Multiplicação para Converter a Dose Diária do Opióide Anterior para a Dose equianalgésica de 24 horas de Morfina Oral
(mg/dia Opióide Anterior x Fator = Dose Equianalgésica de 24 horas de Morfina Oral)

Opióide Anterior	Via de Administração	Fator de Multiplicação
morfina	oral	1 ^a
	parentérica	3
buprenorfina	sublingual	75
	parentérica	100
codeína	oral	0,15
	parentérica	0,23 ^b
diamorfina	oral	0,5
	parentérica	6 ^b
fentanilo	oral	-
	parentérica	300
hidromorfona	oral	4
	parentérica	20 ^b
quetobemidona	oral	1
	parentérica	3
levorfanol	oral	7,5
	parentérica	15 ^b

metadona	oral	1,5
	parentérica	3 ^b
oxicodona	oral	1,5
	parentérica	3
oximorfona	retal	3
	parentérica	30 ^b
petidina	oral	-
	parentérica	0,4 ^b
tapentadol	oral	0,4
	parentérica	-
tramadol	oral	0,25
	parentérica	0,3

^a A relação entre potência oral/I.M. para a morfina é baseada na experiência clínica em doentes com dor crónica.

^b Baseado em estudos de dose única em que uma dose I.M. de cada uma das substâncias ativas referidos, foi comparada com a morfina, para determinar a potência relativa. As doses orais são as recomendadas quando se muda de uma via de administração parentérica para a via oral.

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

Tabela 2: Dosagem inicial recomendada de **Durogesic** baseada na dose diária de morfina oral (para doentes que têm necessidade de rotação de opióides ou para doentes menos estáveis do ponto de vista clínico: taxa de conversão de morfina oral para fentanilo transdérmico é aproximadamente igual a 150:1)¹

Morfina Oral 24 horas (mg/dia)	Dosagem de Durogesic (mcg/h)
<90	12
90-134	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 Nos estudos clínicos estes intervalos de dose diária de morfina oral foram usados como base na conversão para **Durogesic**.

Tabela 3: Dosagem inicial recomendada de **Durogesic** baseada na dose diária de morfina oral (para doentes que estão estabilizados e apresentam boa tolerabilidade a terapêutica opióide: taxa de conversão de morfina oral para fentanilo transdérmico é aproximadamente igual a 100:1)

Morfina oral 24 horas (mg/dia)	Dosagem de Durogesic (mcg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125

330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

A avaliação inicial do efeito analgésico máximo de Durogesic, não pode ser efetuada antes de um período de 24 horas de utilização do sistema. Este atraso deve-se ao aumento gradual de concentração sérica de fentanilo nas 24 horas seguintes à aplicação inicial do sistema.

A terapêutica analgésica anterior deve ser gradualmente descontinuada após a aplicação da dose inicial até se atingir a eficácia analgésica com **Durogesic**.

Titulação da dose e terapêutica de manutenção

O sistema transdérmico **Durogesic** deve ser substituído cada 72 horas.

A dose deve ser titulada individualmente com base na utilização diária média dos analgésicos suplementares, até que seja alcançado um balanço entre a eficácia analgésica e

a tolerabilidade. A titulação da dose deve ser normalmente realizada em incrementos de 12 mcg/h ou 25 mcg/h, embora os analgésicos suplementares necessários (morfina oral 45/90 mg/dia \approx **Durogesic** 12/25 mcg/h) e a intensidade da dor do doente devam ser tidos em consideração. Após um aumento da dose, pode levar até 6 dias para o doente atingir o equilíbrio no novo nível de dose. Assim, após um aumento da dose, os doentes devem utilizar o sistema da dose superior durante duas aplicações de 72 horas, antes de ser realizado qualquer aumento adicional do nível de dose.

Pode ser utilizado mais do que um sistema transdérmico de **Durogesic** para doses superiores a 100 mcg/h. Os doentes podem necessitar periodicamente de doses suplementares de um analgésico de ação rápida, para situações de dor intercorrente. Alguns doentes podem necessitar de métodos de administração de opióides adicionais ou alternativos quando a dose de **Durogesic** excede os 300 mcg/h,

Se a analgesia for insuficiente durante apenas a primeira aplicação, o sistema transdérmico de **Durogesic** pode ser substituído após 48 horas por um sistema com a mesma dose, ou a dose pode ser aumentada após 72 horas.

Se for necessário substituir o sistema transdérmico (ex., o sistema transdérmico cai) antes das 72 horas, deve ser aplicado um sistema transdérmico com a mesma dose numa zona diferente da pele. Isto pode resultar num aumento das concentrações séricas (ver secção 5.2.) e o doente deve ser monitorizado de perto.

Descontinuação de **Durogesic**

Se for necessário descontinuar **Durogesic**, a substituição por outros opióides deve ser gradual, iniciando com uma dose mais baixa e aumentando lentamente. Esta recomendação deve-se à diminuição gradual da concentração de fentanilo após remoção de **Durogesic**. Pode demorar 20 horas ou mais, para que as concentrações séricas de fentanilo diminuam 50%. Em geral, a analgesia com opióides deve ser descontinuada gradualmente de forma a prevenir sintomas de privação (ver secção 4.8).

É possível que surjam sintomas de privação de opióides em alguns doentes após conversão ou ajuste da dose.

As Tabelas 1, 2 e 3 devem ser utilizadas apenas para converter outros opióides para **Durogesic** e não de **Durogesic** para outras terapêuticas de modo a evitar sobrestimar a nova dose analgésica e potencialmente provocar sobredosagem.

Populações especiais

Doentes idosos

Os doentes idosos devem ser observados cuidadosamente e a dose deve ser individualizada considerando o estado do doente (ver secções 4.4 e 5.2).

Nos doentes idosos que nunca utilizaram opióides, o tratamento só deve ser considerado se os benefícios excederem os riscos. Nestes casos, apenas **Durogesic** 12 mcg/h deve ser considerado para iniciar tratamento.

Compromisso renal ou hepático

Os doentes com compromisso renal ou hepático devem ser observados cuidadosamente e a dose deve ser individualizada considerando o estado do doente (ver secções 4.4 e 5.2).

Nos doentes com compromisso renal ou hepático que nunca utilizaram opióides, o tratamento só deve ser considerado se os benefícios excederem os riscos. Nestes casos, apenas **Durogesic** 12 mcg/h deve ser considerado para iniciar tratamento.

População pediátrica

Crianças com idade igual ou superior a 16 anos

Seguir a dosagem recomendada para adultos.

Crianças dos 2 aos 16 anos de idade

Durogesic deve ser apenas administrado a doentes em idade pediátrica com tolerância aos opióides (dos 2 aos 16 anos de idade) que já estejam a receber pelo menos 30 mg de dose equivalente de morfina oral por dia. Para converter opióides orais ou parentéricos em **Durogesic** nos doentes pediátricos, consultar Conversão de potência equianalgésica (Tabela 1) e Dose recomendada de **Durogesic** com base na dose diária de morfina oral (Tabela 4).

Quadro 4: Dosagem recomendada de **Durogesic** em doentes pediátricos¹ com base na dose diária de morfina oral²

Morfina oral 24h (mg/dia)	Dosagem de Durogesic (mcg/h)
30-44	12
45-134	25

¹ Conversão para dosagens de DUROGESIC superiores a 25 microgramas/h aplica-se a doentes pediátricos do mesmo modo que para os doentes adultos (ver Tabela 2).

² Nos estudos clínicos, estes intervalos de doses diárias de morfina oral foram utilizadas como base para a conversão em **Durogesic**

Em dois estudos pediátricos, a dose necessária de fentanilo sistema transdérmico foi calculada de modo conservador: 30 mg a 44 mg de morfina oral por dia ou respetiva dose equivalente de opióide foi substituída por um sistema transdérmico de **Durogesic** 12 mcg/h. Deve-se salientar que este esquema de conversão para crianças aplica-se apenas à mudança de morfina oral (ou seu equivalente) para **Durogesic** sistemas transdérmicos. O esquema de conversão não deve ser usado para converter **Durogesic** em outros opióides, pois pode ocorrer sobredosagem.

O efeito analgésico da primeira dose de **Durogesic** sistema transdérmico não será ótimo nas primeiras 24 horas. Assim, durante as primeiras 12 horas após a mudança para **Durogesic**, deve ser administrado

ao doente o analgésico anterior na dose regularmente usada. Nas 12 horas seguintes, estes analgésicos deverão ser administrados de acordo com a necessidade clínica.

A monitorização do doente para acontecimentos adversos, incluindo hipoventilação, é recomendada durante pelo menos 48 h após o início de tratamento com **Durogesic** ou titulação para aumento de dose (ver secção 4.4).

O **Durogesic** não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos pois a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

Titulação da dose e manutenção em crianças

O sistema transdérmico de **Durogesic** deve ser substituído a cada 72 horas. A dose deve ser titulada individualmente até que seja atingido um balanço entre a eficácia analgésica e a tolerabilidade. A dosagem não deve ser aumentada em intervalos inferiores a 72 horas. Se o efeito analgésico de **Durogesic** for insuficiente, deve ser administrada morfina ou outro opióide de curta duração suplementares. Dependendo da necessidade de analgesia adicional e do estado de dor da criança, poderá ser decidido o aumento da dose. Os ajustes de dose devem ser efetuados em etapas de 12 mcg/h.

Modo de administração

O **Durogesic** é para utilização transdérmica.

Durogesic deve ser aplicado na pele não irritada e que não tenha sido sujeita a radiações, numa superfície lisa do tronco ou parte superior dos braços.

Em crianças novas, a parte superior do dorso é o local preferencial para minimizar o risco da criança remover o sistema transdérmico.

Os pelos no local da aplicação (é preferível uma zona não pilosa) devem ser cortados (não com lâmina) antes da aplicação. Se for necessário limpar a zona da aplicação de **Durogesic** antes da aplicação do sistema transdérmico, deve ser usada apenas água limpa. Não se deve usar sabão, óleos, loções, ou qualquer outro agente que possa irritar a pele ou alterar as suas características. A pele deve estar totalmente seca antes da aplicação do sistema transdérmico. Os sistemas devem ser inspecionados antes da sua utilização. Os sistemas transdérmicos cortados, divididos, ou danificados de alguma forma não devem ser utilizados.

Durogesic deve ser aplicado imediatamente após ser retirado da saqueta selada. Para retirar o sistema transdérmico da saqueta protetora, deve-se localizar a ranhura (indicada por uma seta inscrita na rotulagem da saqueta) a todo o comprimento da zona de selagem. Dobrar a saqueta pela ranhura e depois rasgar cuidadosamente a saqueta. Abrir a saqueta ao longo de ambos os lados, mantendo a saqueta aberta como um livro. A película de proteção do penso é dividida. Dobrar o sistema transdérmico ao meio e remover cada metade da película separadamente. Evitar tocar na camada adesiva do sistema transdérmico. Aplicar o sistema transdérmico na pele, pressionando levemente com a palma da mão, durante cerca de 30 segundos. Confirmar se as extremidades do sistema transdérmico estão corretamente aderentes à pele. Em seguida lavar as mãos com água limpa.

Durogesic pode ser utilizado continuamente durante 72 horas. Um novo sistema transdérmico deve ser aplicado numa zona diferente da pele após remoção do sistema transdérmico anterior. Devem decorrer vários dias antes de se repetir a aplicação de novo sistema transdérmico na mesma zona da pele.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Dor aguda ou dor pós-operatória, uma vez que não há oportunidade para titulação da dose durante um período de tempo curto e porque pode ocorrer hipoventilação grave ou fatal.

Depressão respiratória grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes que tiveram acontecimentos adversos graves devem ser monitorizados durante, pelo menos, 24 horas após a remoção do **Durogesic**, ou mais, conforme os sintomas clínicos apresentados, uma vez que as concentrações séricas de fentanilo diminuem gradualmente e são reduzidas em cerca de 50% 20 a 27 horas mais tarde.

Os doentes e os seus cuidadores devem ser instruídos que **Durogesic** contém uma substância ativa numa quantidade que pode ser fatal, em particular numa criança. Deste modo, todos os sistemas transdérmicos devem ser mantidos fora da vista e do alcance das crianças, tanto antes como depois da sua utilização.

Doentes que nunca receberam opióides e estados não tolerantes a opióides

A utilização de **Durogesic** em doentes que nunca receberam opióides tem sido associada a casos muito raros de depressão respiratória significativa e/ou fatal quando usada como terapêutica opióide inicial, especialmente em doentes com dor não relacionada com cancro. O potencial para ocorrer hipoventilação grave ou que coloca a vida em risco existe mesmo quando é utilizada a dose mais baixa de **Durogesic** como terapêutica inicial em doentes que nunca receberam opióides, particularmente nos idosos ou doentes com compromisso hepático ou renal. A tendência para desenvolver tolerância varia muito entre indivíduos. É recomendado que **Durogesic** seja utilizado em doentes que demonstraram tolerância a opióides (ver secção 4.2).

Depressão respiratória

Alguns doentes podem sofrer de depressão respiratória significativa com **Durogesic**; os doentes devem ser observados quanto a estes efeitos. A depressão respiratória pode persistir após a remoção do sistema transdérmico de **Durogesic**. A incidência de depressão respiratória aumenta com o aumento da dose de **Durogesic** (ver secção 4.9). Os depressores do sistema nervoso central podem aumentar a depressão respiratória (ver secção 4.5).

Doença pulmonar crónica

Durogesic pode provocar acontecimentos adversos graves em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou outra doença pulmonar. Nesses doentes, os opióides podem diminuir o centro respiratório e aumentar a resistência das vias aéreas.

Farmacodependência e potencial para abuso

A administração repetida de opióides pode causar tolerância, dependência física e psicológica.

O fentanilo pode ser usado de forma abusiva de forma similar a outros agonistas opióides. O abuso ou a utilização incorreta intencional de **Durogesic** pode resultar em sobredosagem e/ou morte. Os doentes com história prévia de dependência de drogas/abuso de álcool apresentam maior risco para desenvolver dependência e abuso no tratamento com opióides. Os doentes com risco aumentado de abuso de opióides podem ser tratados apropriadamente com formulações de libertação modificada de opióides; no entanto, estes doentes irão requerer monitorização de sinais relacionados com a utilização incorreta, abuso ou dependência.

Condições do Sistema Nervoso Central incluindo aumento da pressão intracraniana

Durogesic deve ser utilizado com precaução em doentes que possam ser particularmente suscetíveis aos efeitos intracranianos de retenção de CO₂, tais como os que apresentem evidência de aumento na pressão intracraniana, alterações do estado de consciência ou coma. **Durogesic** deve ser utilizado com precaução em doentes com tumores cerebrais.

Doença cardíaca

O fentanilo pode causar bradicardia e deve, deste modo, ser administrado com precaução em doentes com bradiarritmias.

Hipotensão

Os opióides podem causar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolémia aguda. A hipotensão sintomática e/ou hipovolémia de base devem ser corrigidas antes do início do tratamento com fentanilo sistemas transdérmicos.

Compromisso hepático

Dado que o fentanilo é metabolizado no fígado em metabolitos inativos, a existência de compromisso hepático pode atrasar a sua eliminação. Se os doentes com compromisso hepático receberem **Durogesic**, estes devem ser observados cuidadosamente quanto a sinais de toxicidade provocados pelo fentanilo e, se necessário, reduzir a dose de **Durogesic** (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Embora não seja esperado que o compromisso renal afete a eliminação do fentanilo numa extensão clinicamente relevante, recomenda-se precaução uma vez que a farmacocinética do fentanilo não foi avaliada nesta população de doentes (ver secção 5.2). Se os doentes com compromisso renal receberem **Durogesic** devem ser observados cuidadosamente quanto ao aparecimento de sinais de toxicidade provocados pelo fentanilo e a dose deve ser reduzida, se necessário. Nos doentes com insuficiência renal que nunca receberam opióides aplicam-se restrições adicionais (ver secção 4.2).

Febre/aplicação externa de calor

As concentrações de fentanilo podem aumentar se a temperatura da pele aumentar (ver secção 5.2). Deste modo, os doentes com febre devem ser monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis dos opióides e a dose de **Durogesic** deve ser ajustada, se necessário. Existe um potencial para aumento da libertação de fentanilo de forma dependente da temperatura, podendo daí resultar sobredosagem e morte.

Todos os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição do local de aplicação de **Durogesic** a fontes externas diretas de calor, tais como, almofadas aquecidas, cobertores elétricos, colchões de água aquecidos, lâmpadas de aquecimento ou de autobronzeamento, exposição excessiva ao sol, botijas de água quente, banhos quentes prolongados, saunas e banhos termais quentes.

Síndrome Serotoninérgica

Aconselha-se precaução quando **Durogesic** é coadministrado com fármacos que afetam os sistemas de neurotransmissão serotoninérgicos.

O desenvolvimento de Síndrome Serotoninérgica potencialmente fatal pode ocorrer com o uso concomitante de substâncias ativas serotoninérgicas como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN) e com substâncias ativas que afetam o metabolismo da serotonina (incluindo os Inibidores da Monoaminoxidase [IMAO]). Isto pode ocorrer dentro das doses recomendadas.

A Síndrome Serotoninérgica pode incluir alterações do estado mental (ex. agitação, alucinações, coma), instabilidade autonómica (ex. taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), alterações neuromusculares (ex. hiperreflexia, descoordenação, rigidez) e/ou sintomas gastrointestinais (ex. náuseas, vômitos, diarreia).

Caso se suspeite de Síndrome Serotoninérgica o tratamento com **Durogesic** deve ser interrompido.

Interações com outros medicamentos

Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante de **Durogesic** e inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de fentanilo, podendo aumentar ou prolongar quer o efeito terapêutico, quer os efeitos adversos e pode causar depressão respiratória grave. Nesse sentido, a

utilização concomitante de **Durogesic** e inibidores do CYP3A4 não é recomendada, exceto se os benefícios excederem o risco aumentado de efeitos adversos. De um modo geral, o doente deve esperar 2 dias após interromper o tratamento com um inibidor do CYP3A4 antes de aplicar o primeiro sistema transdérmico de **Durogesic**. No entanto, a duração da inibição varia e para alguns inibidores do CYP3A4 com uma semivida de eliminação longa, como a amiodarona, ou para inibidores dependentes do tempo como a eritromicina, idelalisib, nicardipina e ritonavir, este período pode ter que ser mais longo. Assim, a informação do produto do inibidor do CYP3A4 deve ser consultada relativamente à semivida da substância ativa e duração do efeito inibidor antes de aplicar o primeiro sistema transdérmico de **Durogesic**. Um doente que seja tratado com **Durogesic** deve esperar pelo menos 1 semana após a remoção do último sistema transdérmico antes de iniciar o tratamento com um inibidor CYP3A4. Se a utilização concomitante de **Durogesic** com um inibidor do CYP3A4 não pode ser evitada, deve ser garantida a rigorosa monitorização dos sinais ou sintomas do aumento ou prolongamento dos efeitos terapêuticos ou acontecimentos adversos de fentanilo (em particular a depressão respiratória), e a dosagem de **Durogesic** deve ser reduzida ou interrompida, conforme necessário (ver secção 4.5).

Exposição acidental por transferência do Sistema Transdérmico

A transferência acidental de um sistema transdérmico de fentanilo para a pele de uma pessoa que não utiliza o sistema transdérmico (particularmente uma criança), durante a partilha de uma cama ou durante um contacto físico próximo com o utilizador do sistema transdérmico, pode resultar numa sobredosagem de opióides para o não utilizador do sistema transdérmico. Os doentes devem ser alertados para o facto de, no caso de ocorrer uma transferência acidental do sistema transdérmico, este dever ser imediatamente removido da pele da pessoa que não utiliza o sistema transdérmico (ver secção 4.9).

Utilização em doentes idosos

Os dados dos estudos de administração de fentanilo por via intravenosa, sugerem que os doentes idosos podem ter uma menor depuração, uma semivida prolongada e podem ser mais sensíveis à substância ativa do que os doentes mais jovens. Se doentes idosos forem tratados com **Durogesic**, estes devem ser observados cuidadosamente quanto a sinais de toxicidade do fentanilo e, se necessário, a dose deve ser reduzida (ver secção 5.2).

Trato gastrointestinal

Os opióides aumentam o tónus e diminuem as contrações propulsivas do músculo liso do trato gastrointestinal. O prolongamento do tempo de trânsito gastrointestinal resultante pode ser responsável pelo efeito de obstipação de fentanilo. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas para prevenir a obstipação e deve ser considerado o uso profilático de laxantes. Devem ser tomadas precauções especiais em doentes com obstipação crónica. Caso esteja presente ou se suspeite de íleo paralítico, o tratamento com **Durogesic** deve ser interrompido.

Doentes com miastenia gravis

Podem ocorrer reações (mio)clónicas não-epiléticas. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com miastenia gravis.

Uso concomitante de agonistas/antagonistas opióides mistos

Não é recomendado o uso concomitante de buprenorfina, nalbufina ou pentazocina (ver também secção 4.5).

População pediátrica

Durogesic não deve ser administrado a crianças que nunca receberam opióides (ver secção 4.2). O potencial para hipoventilação grave ou que coloca a vida em risco existe independentemente da dose administrada de **Durogesic** sistema transdérmico.

Durogesic não foi estudado em doentes com menos de 2 anos de idade. **Durogesic** deve ser apenas administrado a crianças tolerantes a opióides com 2 ou mais anos de idade (ver secção 4.2).

Para evitar a ingestão acidental por crianças, deve ser escolhido cuidadosamente o local de aplicação de **Durogesic** (ver secção 4.2 e secção 6.6) e rigorosamente monitorizada a aderência do sistema transdérmico.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Medicamentos de ação central e álcool

A utilização concomitante de outros depressores do sistema nervoso central (incluindo opióides, sedativos, hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazinas, tranquilizantes, anti-histamínicos sedativos e bebidas alcoólicas) e relaxantes do músculo esquelético, podem produzir efeitos depressores aditivos; pode ocorrer hipoventilação, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte. Desta forma, a utilização concomitante de qualquer um destes medicamentos e **Durogesic** exige cuidados especiais e observação do doente.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

Durogesic não é recomendado para utilização em doentes que necessitem de administração concomitante de um IMAO. Têm sido notificadas interações graves e imprevisíveis com IMAOs, envolvendo a potenciação dos efeitos dos opióides ou a potenciação dos efeitos serotoninérgicos. Deste modo, **Durogesic** não deve ser utilizado nos 14 dias após a descontinuação do tratamento com IMAOs.

Medicamentos Serotoninérgicos

A coadministração de fentanilo com medicamentos serotoninérgicos, como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN) ou os Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) pode aumentar o risco de Síndrome Serotoninérgica, uma condição que pode colocar em risco a vida do doente.

Uso concomitante de agonistas/antagonistas dos opióides mistos

Não é recomendado o uso concomitante de buprenorfina, nalbufina ou pentazocina. Estes têm elevada afinidade para os recetores dos opióides com atividade intrínseca relativamente baixa e como tal antagonizam parcialmente o efeito analgésico do fentanilo, podendo induzir sintomas de privação em doentes dependentes de opióides (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Inibidores do CYP3A4

O fentanilo, uma substância ativa de elevada depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pelo CYP3A4.

A utilização concomitante de **Durogesic** com inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas de fentanilo, podendo aumentar ou prolongar tanto o efeito terapêutico como os efeitos adversos, e pode causar depressão respiratória grave. É expectável que a extensão da interação com inibidores fortes do CYP3A4 seja maior do que com inibidores CYP3A4 fracos ou moderados. Foram notificados casos de depressão respiratória grave após coadministração de inibidores do CYP3A4 com fentanilo transdérmico, incluindo um caso fatal após coadministração com um inibidor moderado do CYP3A4. A utilização concomitante de inibidores do CYP3A4 e **Durogesic** não é recomendada, a menos que o doente seja cuidadosamente monitorizado (ver secção 4.4). Exemplos de substâncias ativas que podem aumentar as concentrações de fentanilo incluem: amiodarona, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, ritonavir, verapamilo e voriconazol (esta lista não é exaustiva). Após coadministração de inibidores fracos, moderados ou fortes do CYP3A4 com fentanilo administrado intravenosamente num curto prazo, as diminuições na depuração de fentanilo foram geralmente $\leq 25\%$, no entanto, com ritonavir (um inibidor forte do CYP3A4) a depuração do fentanilo diminuiu em média 67%. A extensão das interações dos inibidores do CYP3A4 com a administração

de fentanilo transdérmico a longo prazo não é conhecida, mas pode ser maior do que com a administração intravenosa de curto prazo.

Indutores do CYP3A4

A utilização concomitante de fentanilo transdérmico com indutores do CYP3A4 com o fentanilo transdérmico pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas de fentanilo e diminuição do efeito terapêutico. Aconselha-se precaução na utilização concomitante de indutores do CYP3A4 e **Durogesic**. A dose de **Durogesic** pode ter que ser aumentada ou pode ser necessária a mudança para outra substância ativa analgésica. A redução da dose do fentanilo e a monitorização cuidada é necessária antes da interrupção do tratamento concomitante com um indutor do CYP3A4. Os efeitos do indutor decrescem gradualmente e podem resultar no aumento da concentração plasmática de fentanilo, que pode aumentar ou prolongar quer o efeito terapêutico quer os efeitos adversos e podem causar depressão respiratória grave. Deve ser mantida uma monitorização cuidadosa até que seja alcançada a estabilização dos efeitos dos fármacos. Exemplos de substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de fentanilo incluem: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina (esta lista não é exaustiva).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de **Durogesic** em grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para os humanos não é conhecido, embora se saiba que o fentanilo utilizado como anestésico intravenoso atravessa a placenta na gravidez em humanos. Foram notificados casos de síndrome de privação neonatal em recém-nascidos, resultante da utilização materna crónica de **Durogesic** durante a gravidez. **Durogesic** não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja expressamente necessário.

A utilização de **Durogesic** durante o parto não é recomendada uma vez que não deve ser utilizado no tratamento da dor aguda ou pós-operatória (ver secção 4.3). Adicionalmente, dado que o fentanilo atravessa a placenta, a utilização de **Durogesic** durante o parto pode resultar em depressão respiratória no recém-nascido.

Amamentação

O fentanilo é excretado no leite materno, podendo causar sedação/depressão respiratória no lactente. O aleitamento deve, por isso, ser interrompido durante o tratamento com **Durogesic** e pelo menos 72 horas após a remoção do sistema transdérmico.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos do fentanilo sobre a fertilidade. Alguns estudos com ratos revelaram fertilidade reduzida e mortalidade embrionária aumentada com doses maternas tóxicas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Durogesic pode diminuir a capacidade mental e/ou física necessária à realização de tarefas potencialmente perigosas, tais como conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de **Durogesic** foi avaliada em 1565 adultos e 289 doentes pediátricos que participaram em 11 estudos clínicos (1 em dupla ocultação, controlado por placebo; 7 abertos com controlo ativo; 3 abertos, não controlados) para a manutenção da dor crónica oncológica ou dor não-oncológica. Estes

indivíduos receberam pelo menos uma dose de Durogesic e forneceram dados de segurança. Tendo como base os dados de segurança agrupados destes estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente notificadas (i.e. $\geq 10\%$ de incidência) foram: náuseas (35,7%), vômitos (23,2%), obstipação (23,1%), sonolência (15,0%), tonturas (13,1%) e cefaleias (11,8%).

As reações adversas notificadas com a utilização de **Durogesic** nestes estudos clínicos, incluindo as reações adversas acima mencionadas, e na experiência pós-comercialização são apresentadas na Tabela 5.

As categorias de frequência apresentadas utilizaram a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados clínicos disponíveis). As reações adversas são apresentadas por Classes de Sistemas de Órgãos e por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência.

Tabela 5: Reações adversas em adultos e população pediátrica					
Classes de sistemas de órgãos	Categoria de frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade			Choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactóide
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia			
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia, Depressão, Ansiedade, Estado confusional, Alucinações	Agitação, Desorientação, Humor eufórico		
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, Tonturas, Cefaleias	Tremores, Parestesias	Hipoestesia, Convulsões (incluindo convulsões clónicas e convulsões de grande mal), Amnésia, Depressão do nível de consciência, Perda de consciência		
Afeções oculares			Visão turva	Miose	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens			
Cardiopatias		Palpitações, Taquicardia	Bradycardia, Cianose		
Vasculopatias		Hipertensão	Hipotensão		

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Depressão respiratória, Dificuldade respiratória	Apneia, Hipoventilação	Bradipneia
Doenças gastrointestinais	Náuseas, Vômitos, Obstipação	Diarreia, Xerostomia, Dor abdominal, Dor abdominal superior, Dispepsia	Íleos	Subíleos	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Hiperhidrose, Prurido, Erupção cutânea, Eritema	Eczema, Dermatite alérgica, Alterações da pele, Dermatite, Dermatite de contacto		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares	Contração muscular		
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária			
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção eréctil, Disfunção sexual		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, Edema periférico, Astenia, Mal-estar, Sensação de frio	Reações no local de aplicação, Doença tipo gripe, Sensação de alteração da temperatura corporal, Hipersensibilidade no local da aplicação, Síndrome de privação, Pirexia*	Dermatite no local de aplicação, Eczema no local de aplicação	

* A frequência atribuída (pouco frequente) baseia-se na análise da incidência incluindo apenas participantes em estudos clínicos adultos e pediátricos com dor não-oncológica.

População pediátrica

A segurança de **Durogesic** foi avaliada em 289 doentes pediátricos (< 18 anos) que participaram em 3 estudos clínicos para a manutenção da dor crónica ou contínua de origem maligna ou não maligna. Estes indivíduos receberam pelo menos uma dose de **Durogesic** e forneceram dados de segurança (ver secção 5.1).

O perfil de segurança em crianças e adolescentes tratados com **Durogesic** foi muito semelhante ao observado nos adultos. Não se observou nenhum risco na população pediátrica para além do esperado com o uso de opióides para o alívio da dor associada a doença grave e pareceu não haver nenhum risco específico pediátrico associado à utilização de **Durogesic** em crianças a partir dos 2 anos de idade, quando usado conforme recomendado.

Baseado nos dados de segurança agrupados destes 3 estudos clínicos em doentes pediátricos, as reações adversas notificadas mais frequentemente (i.e. incidência \geq 10%) foram vômitos (33,9%), náuseas (23,5%), cefaleias (16,3%), obstipação (13,5%), diarreia (12,8%) e prurido (12,8%).

Tolerância, dependência física e dependência psicológica podem ser desenvolvidas com a utilização repetida de **Durogesic** (ver secção 4.4).

Os sintomas de privação dos opióides (tal como náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade e tremor) são possíveis em alguns doentes após conversão do seu opióide analgésico prévio para **Durogesic** ou se a terapêutica for interrompida bruscamente (ver secção 4.2).

Foram notificados casos raros de recém-nascidos com síndrome de privação quando as mães utilizaram **Durogesic** de forma crónica durante a gravidez (ver secção 4.6).

Casos de síndrome serotoninérgica foram notificados com fentanilo quando administrado concomitantemente com fármacos altamente serotoninérgicos (ver secções 4.4 e 4.5).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V*](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

As manifestações da sobredosagem de fentanilo são uma extensão dos seus efeitos farmacológicos, sendo a depressão respiratória o efeito mais grave.

Tratamento

Para o tratamento da depressão respiratória, devem-se empregar medidas imediatas, que incluem remoção do sistema transdérmico **Durogesic** e estimulação física ou verbal do doente. Estas ações podem ser seguidas pela administração de um antagonista opióide específico, tal como a naloxona. A depressão respiratória, após uma sobredosagem pode ultrapassar a duração de ação do antagonista opióide. O intervalo entre a administração das doses do antagonista por via intravenosa, deve ser cuidadosamente escolhido, devido à possibilidade de renarcotização, após remoção de um sistema transdérmico; a administração repetida ou uma perfusão contínua de naloxona pode ser necessária. A reversão do efeito narcótico pode resultar no início agudo da dor e libertação de catecolaminas.

Se a situação clínica exigir, deve-se estabelecer e manter um acesso às vias aéreas do doente, possivelmente através de entubação orofaríngea ou endotraqueal e administrado oxigénio, com respiração assistida ou controlada, conforme apropriado. Deve ser mantida uma temperatura corporal e administração de líquidos adequadas.

Se surgir hipotensão grave ou persistente, deve-se considerar o aparecimento de hipovolémia e a situação deve ser gerida com a administração apropriada de líquidos por via parentérica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12 – Sistema nervoso central. Analgésicos estupefacientes, código ATC: N02AB03

Mecanismo de ação

O fentanilo é um analgésico opióide, atuando principalmente a nível dos recetores opióides μ . As suas ações terapêuticas primárias são analgesia e sedação.

População pediátrica

A segurança de **Durogesic** foi avaliada em três ensaios clínicos abertos que incluíram 289 doentes pediátricos com dor crónica, com idades entre os 2 e os 17 anos, inclusive. Oitenta crianças tinham entre os 2 e 6 anos de idade, inclusive. Dos 289 participantes nestes 3 estudos, 110 iniciaram tratamento com **Durogesic** 12 mcg/h. Destes 110 indivíduos, 23 (20,9%) tinham recebido anteriormente <30 mg de equivalentes de morfina oral por dia, 66 (60,0%) tinham recebido 30 a 44 mg de equivalentes de morfina oral por dia, e 12 (10,9%) tinham recebido pelo menos 45 mg de equivalentes de morfina oral por dia (dados indisponíveis para 9 doentes [8,2%] dos indivíduos). As doses iniciais de 25 mcg/h e superiores foram utilizadas pelos restantes 179 indivíduos, 174 (97,2%) dos quais tinham recebido anteriormente doses de opióides de pelo menos 45 mg de equivalentes de morfina oral por dia. Entre os restantes 5 indivíduos com uma dose inicial de pelo menos 25 microgramas/h cuja dose de opióide prévia era < 45 mg de equivalentes de morfina oral por dia, 1 (0,6%) tinha recebido anteriormente <30 mg equivalentes de morfina oral por dia e 4 (2,2%) tinham recebido entre 30 a 44 mg de equivalentes de morfina oral por dia (ver secção 4.8).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Durogesic permite a libertação contínua sistémica de fentanilo durante um período de aplicação de 72 horas. Após a aplicação do **Durogesic**, a pele por baixo do sistema absorve o fentanilo, e um depósito de fentanilo concentra-se nas camadas superiores da pele. De seguida, o fentanilo é disponibilizado na circulação sistémica. A matriz polimérica e a difusão do fentanilo através das camadas da pele asseguram a libertação do fentanilo a uma taxa relativamente constante. O gradiente de concentração existente entre o sistema e a concentração mais baixa na pele assegura a libertação do fármaco. A biodisponibilidade média do fentanilo após a aplicação do sistema transdérmico é de 92%.

Após a aplicação inicial do **Durogesic**, as concentrações séricas de fentanilo aumentam gradualmente, geralmente nivelando entre 12 e 24 horas e permanecem relativamente constantes, durante o restante período de 72 horas de aplicação. Ao final do segundo período de 72 horas de aplicação do sistema, atinge-se uma concentração sérica estável, e é mantida durante as aplicações subsequentes de sistemas transdérmicos da mesma dimensão. Devido a acumulação, os valores de AUC e C_{max} ao longo de um intervalo de doses no estado estacionário, são aproximadamente 40% superiores do que após uma aplicação única. Os doentes alcançam e mantêm uma concentração plasmática estável que é determinada pela variação individual da permeabilidade da pele e depuração corporal do fentanilo. Tem sido observado grande variabilidade interindividual nas concentrações plasmáticas de fentanilo.

Um modelo farmacocinético sugere que as concentrações séricas de fentanilo podem aumentar até 14% (intervalo 0-26%) se se aplicar um sistema transdérmico após 24h e não 72 horas conforme recomendado.

O aumento da temperatura da pele pode aumentar a absorção do fentanilo de aplicação transdérmica (ver secção 4.4). O aumento da temperatura da pele através da aplicação de uma almofada elétrica a baixa temperatura, sobre o sistema transdérmico de **Durogesic**, durante as primeiras 10 horas de aplicação única aumenta o valor de AUC médio de fentanilo até 2,2 vezes e a concentração média no final da aplicação do calor até 61%.

Distribuição

O fentanilo é rapidamente distribuído aos vários tecidos e órgãos, conforme indicado pelo grande volume de distribuição (3 a 10 L/kg após administração intravenosa nos doentes). O fentanilo acumula-se no músculo esquelético e na gordura e é libertado lentamente no organismo.

Num estudo em doentes com cancro tratados com fentanilo transdérmico, a ligação às proteínas do plasma foi em média 95% (intervalo de 77 - 100%). O fentanilo atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica. Atravessa também a placenta e é eliminado pelo leite materno.

Biotransformação

O fentanilo é uma substância ativa com elevada depuração e é rápida e extensamente metabolizado, principalmente pelo CYP3A4 no fígado. O principal metabolito, norfentanilo, e outros metabolitos são inativos. Não parece existir metabolização do fentanilo administrado por via transdérmica, ao nível da pele. Este facto foi determinado num ensaio em células queratinócitas humanas e em ensaios clínicos, nos quais 92% da dose libertada pelo sistema foi contabilizada como fentanilo inalterado que surgiu na circulação sistémica.

Eliminação

Após uma aplicação de 72 horas, a semivida média varia de 20 a 27 horas. Como resultado da absorção contínua do fentanilo, a partir do depósito da pele após remoção do sistema, a semivida do fentanilo após administração transdérmica é cerca de 2 a 3 vezes maior que a administração intravenosa.

Após administração intravenosa os valores médios de depuração total do fentanilo nos vários estudos, variam de uma forma geral entre 34 e 66 L/h.

Dentro de 72 horas após administração IV de fentanilo, aproximadamente 75% da dose é excretada na urina e aproximadamente 9% da dose nas fezes. A eliminação ocorre, principalmente, na forma de metabolitos, sendo menos de 10% da dose eliminada como substância ativa não alterada.

Linearidade/não linearidade

As concentrações séricas de fentanilo alcançadas são proporcionais à dimensão do sistema transdérmico **Durogesic**. A farmacocinética do fentanilo transdérmico não se altera com a aplicação repetida.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Há uma grande variabilidade interindividual na farmacocinética do fentanilo, na relação entre as concentrações de fentanilo, efeitos terapêuticos e adversos, e na tolerância aos opióides. A concentração mínima efetiva de fentanilo depende da intensidade da dor e da utilização prévia de terapêutica com opióides. Tanto a concentração mínima efetiva como a concentração tóxica aumentam com a tolerância. Não se pode, assim, estabelecer um intervalo de concentração terapêutica ótima de fentanilo. O ajuste da dose individual de fentanilo deve ser baseado na resposta do doente e no nível de tolerância. Deve ser tido em consideração um tempo de atraso de 12 a 24 horas após aplicação da 1ª aplicação e após um aumento da dose.

Populações especiais

Idosos

Dados obtidos a partir de estudos com fentanilo intravenoso sugerem que os doentes idosos podem apresentar uma depuração reduzida, uma semivida prolongada, e podem ser mais sensíveis ao fármaco do que doentes mais jovens. Num estudo realizado com **Durogesic**, indivíduos idosos saudáveis apresentaram uma farmacocinética do fentanilo que não difere significativamente daquela observada em sujeitos saudáveis mais jovens, embora os picos de concentração sérica tenderam a ser inferiores e os valores médios de semivida prolongados em aproximadamente 34 horas. Os doentes idosos devem ser cuidadosamente observados em relação a sinais de toxicidade do fentanilo, podendo ser necessária a redução de dose (ver secção 4.4).

Compromisso renal

É expectável que a influência do compromisso renal na farmacocinética do fentanilo seja limitada visto que a excreção urinária do fentanilo inalterado é menos que 10% e não são conhecidos metabolitos ativos eliminados pelo rim. No entanto, como a influência da insuficiência renal na farmacocinética do fentanilo não foi avaliada é aconselhada precaução (ver secções 4.2. e 4.4.).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático deverão ser cuidadosamente observados em relação a sinais de toxicidade do fentanilo e a dose de **Durogesic** deve ser reduzida, se necessário (ver secção 4.4). Os dados em indivíduos com cirrose e dados simulados em indivíduos com diferentes graus de

compromisso da função hepática tratados com fentanilo transdérmico sugerem que as concentrações de fentanilo podem ser aumentadas e a depuração de fentanilo pode ser diminuída quando comparada com indivíduos com função hepática normal. As simulações sugerem que a AUC em estado estacionário de doentes com doença hepática Child-Pugh Grau B (Pontuação Child Pugh = 8) será aproximadamente 1,36 vezes mais quando comparada com a AUC de doentes com função hepática normal (Grau A; Pontuação Child-Pugh=5.5). Relativamente aos doentes com doença hepática de Grau C (Pontuação Child-Pugh=12,5), os resultados indicam que a concentração de fentanilo acumula-se em cada administração, levando a que estes doentes tenham uma AUC aproximadamente 3,72 vezes superior no estado estacionário.

População pediátrica

As concentrações de fentanilo foram medidas em mais de 250 crianças com idade entre os 2 e os 17 anos que aplicaram os sistemas transdérmicos nos intervalos de dose de 12,5 a 300 mcg/h. Ajustando por peso corporal, a depuração (L/h/kg) parece ser aproximadamente 80% superior em crianças dos 2 aos 5 anos de idade e 25% superior em crianças dos 6 aos 10 anos de idade quando comparado com crianças dos 11 aos 16 anos de idade, as quais se espera que tenham uma depuração semelhante à dos adultos. Estes resultados foram tidos em consideração para determinar a posologia recomendada em doentes pediátricos (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Foram realizados estudos padrão de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com administração parentérica de fentanilo. No estudo em ratos o fentanilo não influenciou a fertilidade masculina. Alguns testes em ratos fêmea demonstraram redução da fertilidade e aumento da mortalidade embrionária.

Os efeitos no embrião foram devidos a toxicidade materna e não a efeitos diretos da substância no embrião em desenvolvimento. Não houve evidência de efeitos teratogénicos nos estudos nas duas espécies (ratos e coelhos). Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal a taxa de sobrevivência da descendência foi significativamente reduzida com doses que reduziram ligeiramente o peso materno. Este efeito pode ser devido a um cuidado maternal alterado ou a um efeito direto de fentanilo sobre a ninhada. Não foram observados efeitos no desenvolvimento somático e comportamento da descendência.

Os testes mutagénicos nas bactérias e nos roedores forneceram resultados negativos. O fentanilo induziu efeitos mutagénicos em células de mamífero *in vitro*, quando comparado com outros analgésicos opióides. O risco mutagénico para a utilização de doses terapêuticas parece ser pouco provável dado que os efeitos surgem apenas em concentrações elevadas.

Um estudo de carcinogenicidade (injeções subcutâneas diárias de cloridrato de fentanilo durante 2 anos em ratos Sprague Dawley) não induziu qualquer resultado indicativo de potencial oncogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Instruções de eliminação:

Os sistemas transdérmicos usados devem ser dobrados de modo que o lado adesivo adira si mesmo e só depois devem ser eliminados em segurança. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}>

<Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}>

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{DD de mês de AAAA}>

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 12 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 25 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 75 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 100 microgramas/hora sistema transdérmico

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Sistema transdérmico

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via transdérmica

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

[A ser completado nacionalmente]

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

[A ser completado nacionalmente]

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 12 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 25 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 75 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 100 microgramas/hora sistema transdérmico

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Sistema transdérmico

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via transdérmica

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

[A ser completado nacionalmente]

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

[A ser completado nacionalmente]

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 12 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 25 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 50 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 75 microgramas/hora sistema transdérmico
Durogesic e nomes associados (ver Anexo I) 100 microgramas/hora sistema transdérmico

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Fentanilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si (ou para a sua criança). Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Durogesic e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Durogesic
3. Como utilizar Durogesic
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Durogesic
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Durogesic e para que é utilizado

O nome do seu medicamento é Durogesic.

Os sistemas transdérmicos ajudam no alívio da dor muito grave e de longa duração.

- nos adultos que necessitam de tratamento contínuo para a dor.
- nas crianças com mais de 2 anos de idade que já estejam a receber terapêutica opióide e que necessitam de tratamento contínuo para a dor.

Durogesic contém um medicamento chamado fentanilo. Pertence a um grupo de medicamentos fortes para a dor chamados opióides.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Durogesic

Não utilize Durogesic se:

- Tem alergia ao fentanilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- Sofre de dor que dura apenas por um período limitado, por exemplo dor aguda ou dor no período pós-operatório
- tem dificuldades em respirar, com respiração lenta ou superficial.

Não utilize este medicamento se alguma das situações se aplicar a si ou à sua criança. Se não tiver a certeza fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Durogesic.

Advertências e precauções

- Durogesic é um medicamento que pode colocar a vida em risco dos indivíduos que não estão já sob tratamento regular com medicamentos opióides.
- Durogesic é um medicamento que pode colocar a vida em risco das crianças, incluindo os sistemas transdérmicos contendo fentanilo já depois de usados. Tenha em atenção que este medicamento na forma de penso (usado ou não usado) pode ser apelativo para uma criança, e se este se adere à pele das crianças ou é colocado na sua boca, pode causar um desfecho fatal.

Aplicação dos sistemas transdérmicos em outra pessoa

O sistema transdérmico só deve ser usado na pele da pessoa a quem o médico o prescreveu . São conhecidos alguns casos em que os sistemas transdérmicos colaram acidentalmente noutra pessoa da família em contato físico próximo ou a partilhar a mesma cama que a pessoa que está a usar o sistema transdérmico. Um sistema transdérmico colado acidentalmente a outra pessoa (particularmente uma criança) pode levar a que o medicamento no interior do sistema atravesse a pele do outro indivíduo e provoque efeitos secundários graves como dificuldade em respirar, com respiração lenta ou superficial que pode ser fatal. No caso do sistema transdérmico colar à pele doutra pessoa, retire o sistema transdérmico imediatamente e procure assistência médica.

Tome especial cuidado com Durogesic

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento se alguma das situações descritas abaixo se aplicar a si - o seu médico pode querer monitorizá-lo cuidadosamente se:

- Alguma vez sofreu de problemas relacionados com os seus pulmões ou respiração;
- Alguma vez sofreu de problemas relacionados com o seu coração, fígado, rins ou pressão arterial baixa;
- Alguma vez teve um tumor no cérebro;
- Alguma vez teve dores de cabeça persistentes ou alguma lesão na cabeça
- É idoso - pode ser mais sensível aos efeitos deste medicamento
- Tem uma condição chamada "miastenia gravis" na qual o músculo torna-se fraco e por isso cansa-se facilmente;
- Alguma vez abusou ou foi dependente do álcool, medicamentos prescritos ou drogas ilegais.

Se alguma das situações se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar **Durogesic**.

Efeitos secundários e Durogesic

- O **Durogesic** pode provocar-lhe uma sonolência fora do vulgar, e pode fazer com que respire mais lentamente ou superficialmente. Embora muito raramente, estes problemas respiratórios podem colocar a vida em perigo ou serem mesmo fatais, em particular, em pessoas que nunca usaram opióides fortes para a dor (como o **Durogesic** ou morfina). Se você, o seu parceiro ou o prestador de cuidados, observarem que a pessoa que está a utilizar o sistema transdérmico está anormalmente sonolento, com respiração lenta ou superficial:
 - Retire o adesivo de imediato;
 - Chame o médico, ou dirija-se ao hospital mais próximo imediatamente;
 - Mantenha a pessoa em movimento e fale com ela o mais possível.
- Se ficar com febre enquanto estiver a utilizar **Durogesic**, fale com o seu médico - o que pode aumentar a quantidade de medicamento que atravessa a sua pele.
- **Durogesic** pode provocar prisão de ventre, fale com o seu médico ou farmacêutico para se aconselhar sobre como prevenir ou aliviar a obstipação.
- A utilização repetida e a longo prazo do sistema transdérmico pode tornar o medicamento menos eficaz (pode tornar-se tolerante ao medicamento) ou pode ficar dependente do medicamento.

Ver secção 4 para uma lista completa de efeitos secundários possíveis.

Quando está a utilizar o sistema transdérmico, não o exponha ao calor direto, como almofadas aquecidas, cobertores elétricos, botijas de água quente; colchões de água aquecidos ou lâmpadas de aquecimento ou bronzeadoras. Não tome banhos de sol, banhos de água quente muito longos, não vá a saunas ou a banhos termais aquecidos. Se o fizer, pode aumentar a quantidade de medicamento libertado do sistema transdérmico.

Outros medicamentos e Durogesic

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos não sujeitos a receita médica ou à base de plantas. Deve também avisar o seu farmacêutico que está a utilizar **Durogesic** se adquirir algum medicamento na sua farmácia.

O seu médico saberá quais os medicamentos que são seguros para tomar em simultâneo com **Durogesic**. Pode precisar de ser monitorizado cuidadosamente se estiver a tomar algum dos medicamentos mencionados abaixo ou se deixar de tomar algum dos medicamentos abaixo, dado que pode influenciar a dose de **Durogesic** que necessita.

Em particular, fale com o seu médico ou farmacêutico se está a tomar:

- Certos medicamentos para a dor, como outros opióides para a dor (como buprenorfina, nalbufina ou pentazocina)
- Medicamentos que o ajudam a dormir (como temazepam, zaleplon ou zolpidem)
- Medicamentos que o ajudam a acalmar (tranquilizantes como o alprazolam, clonazepam, diazepam, hidroxizina ou lorazepam) e medicamentos para perturbações mentais (antipsicóticos, como o aripiprazol, haloperidol, olanzapina, risperidona, ou fenotiazinas).
- Medicamentos para relaxar os seus músculos (como a ciclobenzaprina ou diazepam).
- Alguns medicamentos usados no tratamento da depressão chamados ISRSs ou IRSNs (como o citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina ou venlafaxina) - ver abaixo para mais informação.
- Alguns medicamentos usados no tratamento da depressão ou da doença de Parkinson chamados IMAOs (como a isocarboxazida, fenelzina, selegilina ou tranilcipromina). Não deve tomar **Durogesic** durante os 14 dias após interrupção destes medicamentos - ver abaixo para mais informação.
- Alguns anti-histaminicos, especialmente os que provocam sono (como a clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, difenidramina ou hidroxizina).
- Alguns antibióticos usados no tratamento de infeções (como a eritromicina ou claritromicina).
- Medicamentos usados no tratamento de infeções fúngicas (como o itraconazol, cetoconazol, fluconazol ou voriconazol).
- Medicamentos usados no tratamento do VIH (como o ritonavir).
- Medicamentos usados no tratamento do batimento cardíaco irregular (como a amiodarona, diltiazem ou verapamilo).
- Medicamentos usados no tratamento da tuberculose (como a rifampicina).
- Alguns medicamentos usados no tratamento da epilepsia (como a carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína).
- Alguns medicamentos no tratamento das náuseas ou do enjoo (como as fenotiazinas).
- Alguns medicamentos usados no tratamento da azia ou das úlceras (como a cimetidina).
- Alguns medicamentos usados no tratamento da angina (dor de peito) ou pressão arterial elevada (como a nicardipina).
- Alguns medicamentos usados no tratamento do cancro do sangue (como o idelalisib).

Durogesic com antidepressivos

O risco de efeitos secundários aumenta se estiver a tomar medicamentos como certos antidepressivos. **Durogesic** pode interagir com estes medicamentos e pode provocar alterações no seu estado mental

como sentir-se agitado, ver, sentir, ouvir ou cheirar coisas que não estão lá (alucinações) e outros efeitos como alterações na pressão arterial, batimento cardíaco acelerado, temperatura corporal elevada, reflexos hipereativos, falta de coordenação, rigidez muscular, náusea, vômitos e diarreia.

Cirurgias

Se pensa que vai receber uma anestesia avise o seu médico ou dentista que está a utilizar **Durogesic**.

Durogesic e álcool

Não beba álcool enquanto estiver a utilizar **Durogesic** a não ser que tenha falado primeiro com o seu médico.

Durogesic pode torná-lo sonolento ou deixá-lo a respirar mais devagar. Beber álcool pode agravar esses efeitos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Durogesic não deve ser usado durante a gravidez a não ser que o tenha discutido previamente com o seu médico.

Durogesic não deve ser utilizado durante o parto, porque a medicação pode afetar a respiração do recém-nascido.

Não utilize **Durogesic** se estiver a amamentar. Não deve amamentar durante os 3 dias após remover o sistema transdérmico de **Durogesic**. Isto porque o medicamento pode passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durogesic pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou ferramentas porque pode fazê-lo sentir-se sonolento ou com tonturas. Se tal acontecer, não conduza ou opere com máquinas ou ferramentas. Não conduza durante a utilização deste medicamento até saber como isso o afeta.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se não tem a certeza que é seguro para si conduzir enquanto estiver a utilizar este medicamento.

Durogesic contém {nome do(os) excipiente(s)}

[A ser completado nacionalmente]

3. Como utilizar **Durogesic**

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá decidir qual a dosagem de **Durogesic** mais adequada para si, considerando a gravidade da sua dor, a sua condição geral e o tipo de tratamento para a dor que já tenha recebido.

Utilizar e trocar os sistemas transdérmicos

- Existe medicamento suficiente em cada sistema transdérmico durante **3 dias (72 horas)**.
- Deve trocar o sistema transdérmico cada 3 dias, exceto se o seu médico o tenha informado para fazer de modo diferente.
- Retire sempre o sistema transdérmico antigo **antes** de aplicar um novo.
- Troque sempre o seu sistema transdérmico à **mesma hora** do dia em cada 3 dias (72 horas).

- Se estiver a utilizar mais que um sistema transdérmico, troque todos os sistemas transdérmicos à mesma hora.
- Tome nota do dia, data e hora em que aplicou o sistema transdérmico, para se lembrar de quando precisa de trocar o sistema transdérmico.
- A tabela seguinte indica quando deve trocar o seu sistema transdérmico:

Aplique o seu sistema transdérmico na		Troque o seu sistema na
Segunda-feira	⇒	Quinta-feira
Terça-feira	⇒	Sexta-feira
Quarta-feira	⇒	Sábado
Quinta-feira	⇒	Domingo
Sexta-feira	⇒	Segunda-feira
Sábado	⇒	Terça-feira
Domingo	⇒	Quarta-feira

Onde aplicar o sistema transdérmico

Adultos

- Aplique o sistema transdérmico numa superfície lisa da parte superior do corpo ou braço (não numa articulação)

Crianças

- Aplique sempre o sistema transdérmico na parte superior das costas para que seja difícil para a sua criança alcançá-lo ou retirá-lo.
- Verifique periodicamente se o sistema transdérmico se mantém colado à pele.
- É importante que a sua criança não remova o sistema transdérmico e o coloque na boca porque pode colocar a sua vida em risco ou mesmo ser fatal.
- Observe a sua criança cuidadosamente durante as 48h seguintes:
 - à aplicação do primeiro sistema transdérmico;
 - à aplicação de uma dose mais alta.
- Pode levar algum tempo até que o sistema transdérmico alcance o seu efeito máximo. Pelo que, a sua criança pode necessitar de receber outros medicamentos para a dor até que e os sistemas transdérmicos sejam efetivos. O seu médico irá discutir esse assunto consigo.

Adultos e Crianças:

Não aplique o sistema transdérmico sobre

- O mesmo local duas vezes seguidas
- Zonas com muita mobilidade (articulações), pele irritada ou com cortes.
- Pele com muito pelo. Se houver pelo, não use a lâmina (usar a lâmina irrita a pele). Em vez disso, corte o pelo o mais junto possível à pele.

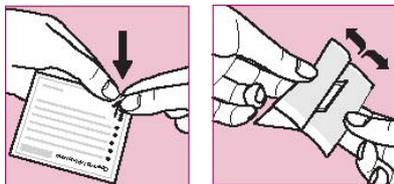
Colocar o sistema transdérmico

Passo 1: Preparar a pele

- Assegure-se que a sua pele está completamente seca, limpa e fresca antes de colocar o sistema transdérmico.
- Se necessitar de limpar a pele, use apenas água fresca
- Não use sabão ou outros agentes de limpeza, cremes, hidratantes, óleos ou talco antes de aplicar o sistema transdérmico
- Não cole o sistema transdérmico imediatamente após um banho ou duche quente

Passo 2: Abrir a saqueta

- Cada sistema transdérmico está selado numa saqueta
- Rasgue ou corte a saqueta na zona pontuada e assinalada por uma seta



mente a extremidade da saqueta por completo (se estiver a utilizar uma unidade selada da saqueta de modo a evitar danificar o sistema

- Raspe ambos os lados da saqueta aberta e puxe para os lados
- Retire o sistema transdérmico e utilize de imediato
- Guarde a saqueta vazia para depois eliminar o sistema transdérmico usado
- Utilize cada sistema transdérmico apenas uma vez
- Não retire o sistema transdérmico para fora da saqueta enquanto não estiver preparado para o utilizar
- Inspeccione se o sistema transdérmico se encontra danificado
- Não utilize o sistema transdérmico se este se apresentar dividido, cortado ou parecer danificado
- Nunca divida ou corte o sistema transdérmico

Passo 3: Retirar e pressionar

- Tenha a certeza que o sistema transdérmico será tapado com roupas largas e que não fique por baixo de uma banda apertada ou elástica.
- Levante com cuidado uma metade da película de plástico brilhante a partir do centro do sistema transdérmico. Tente não tocar na parte adesiva do sistema transdérmico.
- Pressione a parte adesiva do sistema transdérmico na pele.
- Remova a outra metade da película e pressione o sistema transdérmico completo na pele com a palma da sua mão.
- Segure durante pelo menos 30 segundos. Tenha a certeza que fica bem colado, especialmente as extremidades.

Passo 4: Eliminar o sistema transdérmico

- Assim que retirar o sistema transdérmico da pele, dobre-o com firmeza ao meio de modo a que o lado do adesivo fique colado sobre si mesmo
- Coloque-o de novo na saqueta original e elimine a saqueta conforme indicado pelo seu farmacêutico.
- Mantenha os sistemas transdérmico usados fora da vista e do alcance das crianças – incluindo os sistemas transdérmico já usados porque estes contêm algum medicamento que pode fazer mal às crianças e pode mesmo ser fatal

Passo 5: Lavar

- Lave sempre as suas mãos após ter manuseado um sistema transdérmico apenas com água limpa.

Saiba mais acerca de Durogesic

Atividades diárias enquanto utiliza os sistemas transdérmicos

- Os sistemas transdérmicos são à prova de água
- Pode tomar duche ou banho enquanto estiver a utilizar um sistema transdérmico, mas não esfregue o sistema transdérmico.
- Se o seu médico concordar, pode fazer exercício ou desporto enquanto estiver usar o sistema transdérmico
- Também pode nadar enquanto estiver a usar o sistema transdérmico, mas:
 - Não vá a banhos termais ou a hidromassagens quentes
 - Não coloque uma banda elástica ou apertada sobre o sistema transdérmico
- Enquanto estiver a utilizar o sistema transdérmico não o coloque diretamente sob uma fonte de calor, como almofadas aquecidas cobertores elétricos, botijas de água quente, colchões de água quentes, lâmpadas de aquecimento ou bronzeadoras. Não tome banhos de sol, banhos de água

quente longos ou não vá a saunas. Se o fizer, pode aumentar a quantidade de medicamento libertado do sistema transdérmico.

Quanto tempo demora o sistema transdérmico a atuar?

- Pode demorar algum tempo até que o seu primeiro sistema transdérmico alcance o seu efeito máximo.
- O seu médico pode ter que lhe administrar analgésicos adicionais para o primeiro dia ou mais.
- Após este período, o sistema transdérmico deve ajudar a aliviar a dor de modo contínuo e assim possa parar de tomar os outros analgésicos. No entanto, o seu médico pode ter que prescrever outros ainda analgésicos de vez em quando.

Durante quanto tempo irá utilizar o sistema transdérmico?

- Os sistemas transdérmicos de Durogesic destinam-se ao tratamento da dor de longo prazo. O seu médico deverá informá-lo do tempo que é esperado que necessite de utilizar o sistema transdérmico.

No caso da sua dor agravar

- Se a sua dor agravar enquanto está a utilizar estes sistemas transdérmicos, o seu médico poderá tentar um sistema transdérmico com uma dosagem mais alta ou dar-lhe analgésicos adicionais (ou ambos).
- Se o aumento da dosagem do sistema transdérmico não ajudar a diminuir a dor, o seu médico pode decidir parar a utilização dos sistemas transdérmicos.

Se utilizar muitos sistemas transdérmicos ou utilizou a dosagem errada

Se colou muitos sistemas transdérmicos ou utilizou um sistemas transdérmico de dosagem errada, retire os sistemas transdérmicos e contacte um médico imediatamente.

Os sinais de sobredosagem incluem dificuldade em respirar ou respiração superficial, cansaço, sonolência extrema, não conseguir pensar claramente, andar ou falar normalmente e sentir que vai perder os sentidos, com tonturas ou confuso.

Caso se tenha esquecido de mudar o seu sistema transdérmico

- No caso de se esquecer, mude o sistema transdérmico assim que se lembrar e tome nota do dia e hora. Troque de novo o sistema após **3 dias (72 horas)** como é habitual.
- Se estiver muito atrasado para mudar o seu sistema, deve falar com o seu médico pois pode necessitar de analgésicos adicionais, mas **não** aplique um sistema transdérmico adicional.

Se o sistema transdérmico cair

- Se o sistema transdérmico cair antes de necessitar de ser mudado, aplique de imediato um novo e tome nota do dia e hora. Utilize uma nova zona da pele:
 - Na parte superior do corpo ou braço
 - Na parte superior das costas da sua criança
- Avise o seu médico sobre o que está a acontecer e deixe o novo sistema aplicado por mais **3 dias (72 horas)** ou conforme recomendado pelo seu médico, antes de mudar para um novo sistema como habitual
- Se o sistema continuar a cair, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro

Se deseja parar de utilizar os sistemas transdérmicos

- Fale com o seu médico antes de parar a utilização destes sistemas transdérmicos
- Se tem esta a usar os sistemas transdérmicos há algum tempo seu corpo pode-se ter habituado a usá-los. A paragem súbita pode fazê-lo sentir-se mal
- Se parar a utilização dos sistemas transdérmicos, não os inicie de novo sem perguntar primeiro seu médico. Pode necessitar de um sistema transdérmico com uma dosagem diferente quando reiniciar

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se você, o seu parceiro, ou prestador de cuidados, observarem algum dos seguintes efeitos secundários na pessoa a utilizar o sistema transdérmico, retire o sistema transdérmico imediatamente e contacte um médico, ou dirija-se ao hospital mais próximo de imediato. Pode necessitar de tratamento médico urgente.

- Sentir-se anormalmente sonolento, respirar mais lentamente ou mais superficialmente do que o normal. Siga o aviso acima descrito e mantenha a pessoa que está a utilizar o sistema transdérmico a andar e a falar o mais possível. Em casos muito raros estas dificuldades em respirar podem colocar a vida em risco ou até serem fatais, especialmente em pessoas que não utilizaram antes medicamentos opióides fortes para a dor (como o Durogesic ou morfina) (pouco frequente, pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Inchaço súbito da cara ou garganta, irritação grave, vermelhidão ou bolhas na sua pele. Estes podem ser sinais de reações alérgicas graves (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).
- Crises (convulsões). (pouco frequentes, pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Nível de consciência reduzida ou perda de consciência (pouco frequentes, podem afetar até uma em cada 100 pessoas).

Os seguintes efeitos secundários também foram notificados

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Náuseas, vômitos e prisão de ventre.
- Sentir-se com sono (sonolência)
- Sentir-se com tonturas
- Dor de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Reação alérgica
- Perda de apetite
- Dificuldade em adormecer
- Depressão
- Sentir-se ansioso ou confuso
- Ver, sentir, ouvir ou cheirar coisas que não são reais (alucinações)
- Tremores do músculo ou espasmos
- Sensação anormal na pele, como sensação de formigueiro (parestesia)
- Sensação de girar (vertigens)
- Batimentos do coração rápidos ou irregulares (palpitações, taquicardia)
- Tensão arterial elevada
- Dificuldade em respirar (dispneia)
- Diarreia
- Boca seca
- Dor de estômago ou indigestão
- Transpiração excessiva

- Comichão na pele, erupção da pele ou vermelhidão da pele
- Incapacidade de urinar ou de esvaziar a bexiga completamente
- Cansaço extremo, fraqueza, sensação geral de mal-estar
- Sensação de frio
- Inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Sentir-se agitado ou desorientado
- Sentir-se extremamente feliz (euforia)
- Diminuição da sensibilidade, especialmente da pele (hipoestesia)
- Perda de memória
- Visão turva
- Batimento lento do coração (bradicardia) ou tensão arterial baixa
- Coloração azulada da pele causada por um nível baixo de oxigénio no sangue (cianose)
- Perda das contrações do intestino (íleus)
- Erupção da pele com comichão (eczema), reação alérgica ou outros problemas na pele no local onde é colocado o sistema transdérmico
- Sintomas semelhantes a uma gripe
- Sensação de alteração da temperatura corporal
- Febre
- Espasmos musculares
- Dificuldade em atingir e manter uma ereção (impotência) ou problemas em ter relações sexuais

Raros (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Constrição da pupila (miose)
- Parar de respirar de vez em quando (apneia)

Pode detetar erupções na pele, vermelhidão ou comichão ligeira na pele no local de aplicação do sistema transdérmico. Estes efeitos são geralmente ligeiros e desaparecem após a remoção do sistema transdérmico. Se tal não acontecer, ou se o sistema irritar muito a sua pele, fale com o seu médico.

O uso repetido dos sistemas transdérmicos pode tornar o medicamento menos eficaz (desenvolve “tolerância” ao medicamento) ou torna-se dependente dele.

Se mudar de um outro medicamento para as dores para Durogesic ou se interromper repentinamente a utilização de Durogesic, poderá experimentar efeitos de privação como vômitos, náuseas, diarreia, ansiedade ou tremores. Fale com o seu médico se tiver algum destes efeitos.

Tem havido também notificações de casos de crianças recém-nascidas com efeitos de privação após as suas mães terem utilizado Durogesic por um longo período de tempo durante a gravidez.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Durogesic

Onde deve guardar os seus sistemas transdérmicos

Guarde todos os sistemas (usados e não usados) fora da vista e do alcance das crianças.

Durante quanto tempo deve conservar Durogesic

Não utilize Durogesic após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

Como eliminar os sistemas transdérmicos utilizados ou os sistemas que já não vai utilizar

Os sistemas transdérmicos usados ou não usados e colados por acidente a outra pessoa, especialmente uma criança, pode ser fatal.

Os sistemas transdérmicos usados devem ser dobrados ao meio, fazendo aderir a parte adesiva. De seguida, devem ser eliminados de forma segura, colocando-os de novo na saqueta original. Devem ser conservados fora da vista e do alcance de outras pessoas, em particular crianças, até que sejam eliminados de forma segura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Durogesic

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de X e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) com os seguintes nomes:>

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do Medicamento}>

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do Medicamento}>

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA}> <{mês de AAAA}>.

[A ser completado nacionalmente]

<Outras fontes de informação>

<Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet do/da {nome da agência (*link*)}.>