

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS REQUERENTES, TITULARES DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>(Nome de fantasia) Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha		Fentanyl- ratiopharm 25 µg/h TTS	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,125 mg/7,5 cm ² que libera 25 µg de fentanilo por hora
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha		Fentanyl- ratiopharm 50 µg/h TTS	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,25 mg/15 cm ² que libera 50 µg de fentanilo por hora
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha		Fentanyl- ratiopharm 75 µg/h TTS	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,375 mg/22,5 cm ² que libera 75 µg de fentanilo por hora
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha		Fentanyl- ratiopharm 100 µg/h TTS	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,5 mg/30 cm ² que libera 100 µg de fentanilo por hora
Austria		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Austria	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,125 mg/7,5 cm ² que libera 25 µg de fentanilo por hora
Austria		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Austria	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,25 mg/15 cm ² que libera 50 µg de fentanilo por hora
Austria		ratiopharm	Fenturogenox	75 µg/h	Sistema	Via transdérmica	12,375 mg/22,5 cm ²

	Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Austria	75 µg/h - transdermales Matrixpflaster		transdérmico	que libera 75 µg de fentanilo por hora
Austria	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Austria	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica 16,5 mg/30 cm ² que libera 100 µg de fentanilo por hora
França	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica 4,125 mg/7,5 cm ² que libera 25 µg de fentanilo por hora
França	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica 8,25 mg/15 cm ² que libera 50 µg de fentanilo por hora
França	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica 12,375 mg/22,5 cm ² que libera 75 µg de fentanilo por hora
França	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica 16,5 mg/30 cm ² que libera 100 µg de fentanilo por hora
Países Baixos	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica 4,125 mg/7,5 cm ² que libera 25 µg de fentanilo por hora
Países Baixos	ratiopharm GmbH	Fentanyl	50 µg/h	Sistema	Via transdérmica 8,25 mg/15 cm ²

	Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha	ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur	transdérmico	que libera 50 µg de fentanilo por hora
Países Baixos	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur	75 µg/h Sistema transdérmico	Via transdérmica 12.375 mg/22,5 cm ² que libera 75 µg de fentanilo por hora
Países Baixos	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemanha	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur	100 µg/h Sistema transdérmico	Via transdérmica 16,5 mg/30 cm ² que libera 100 µg de fentanilo por hora
Espanha	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Espanha	Fentanilo Matrix 25 µg/h ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG	Sistema transdérmico	Via transdérmica 4,125 mg/7,5 cm ² que libera 25 µg de fentanilo por hora
Espanha	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Espanha	Fentanilo Matrix 50 µg/h ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG	Sistema transdérmico	Via transdérmica 8,25 mg/15 cm ² que libera 50 µg de fentanilo por hora
Espanha	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid,	Fentanilo Matrix 75 µg/h ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos	Sistema transdérmico	Via transdérmica 12,375 mg/22,5 cm ² que libera 75 µg de fentanilo por hora

Espanha	Espanha ratiopharm Espanña, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Espanha	EFG Fentanilo Matrix 100 µg/h ratiomed 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,5 mg/30 cm ² que libera 100 µg de fentanilo por hora	
Reino Unido	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemania	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch (pending)	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	4,125 mg/7,5 cm ² que libera 25 µg de fentanilo por hora
Reino Unido	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemania	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch (pending)	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	8,25 mg/15 cm ² que libera 50 µg de fentanilo por hora
Reino Unido	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemania	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch (pending)	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	12,375 mg/22,5 cm ² que libera 75 µg de fentanilo por hora
Reino Unido	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Alemania	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch (pending)	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica	16,5 mg/30 cm ² que libera 100 µg de fentanilo por hora

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S)
RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO
FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO FENTANYL-RATIOPHARM E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

Os motivos de desacordo que originaram este procedimento de consulta ao abrigo do n.º 4 do artigo 29º da Directiva 2001/83/CE foram os seguintes:

- 1- O alargamento da indicação terapêutica a doentes não cancerosos que sofram de dores crónicas graves
- 2- A possibilidade de incluir tabela(s) de conversão no Resumo de Características do Medicamento
- 3- Se deve ou não ser contra-indicada a amamentação e administração conjunta de agonistas opioides parciais
- 4- Os estudos de bioequivalência tinham de demonstrar a equivalência com o medicamento de referência

Relativamente às *indicações terapêuticas*, o titular da autorização de introdução no mercado emitiu uma declaração científica onde resumiu as publicações relacionadas com o tratamento de dores crónicas não cancerosas com opioides fortes, em particular o fentanil transdérmico.

Para além dos resultados controversos publicados relativamente à eficácia e segurança do fentanil transdérmico no tratamento de dores crónicas não cancerosas, o CHMP reconheceu que, em circunstâncias especiais, os opioides fortes podem constituir uma ajuda no tratamento desta doença. Neste contexto, o CHMP aceitou a indicação “Dores crónicas graves que possam ser devidamente controladas apenas com analgésicos opioides”.

O CHMP também recomendou que fosse acrescentada a seguinte informação na secção 4.4 do Resumo de Características do Medicamento:

“No caso de dores crónicas não cancerosas, poderá ser preferível iniciar o tratamento com opioides fortes de liberação imediata (por exemplo, a morfina) e receitar adesivos transdérmicos de fentanil depois de determinar a eficácia e a dosagem ideal do opioide forte.”

Relativamente aos *regimes de conversão de doses* indicados no Resumo de Características do Medicamento de morfina oral para fentanil transdérmico, o CHMP, com base nos dados disponíveis, é de opinião que ambas as tabelas devem ser mencionadas no Resumo de Características do Medicamento (secção 4.2). O regime conservador de conversão (150:1), conforme especificado no presente Resumo de Características do Fentanyl-ratiopharm, deve aplicar-se a doentes que necessitem de uma rotação de opioides e o regime de conversão 100:1 (tabela de Donner) a doentes sob tratamento estável e bem tolerado de opioides.

Relativamente à *lactação*, consta da secção 4.6 do Resumo de Características do Medicamento que: “O fentanil é excretado no leite materno e pode causar sedação e depressão respiratória no lactente. Logo, a lactação deve ser descontinuada durante pelo menos 72 horas após a remoção do adesivo transdérmico de fentanil”

Isto significa que é possível administrar o produto a mães lactantes, no entanto, a amamentação deve ser descontinuada durante a utilização dos adesivos de fentanil e 72 horas depois.

Dada a importância de se controlar adequadamente as dores da mãe, o CHMP é de opinião, de acordo com a “directriz sobre o resumo de características do medicamento”, que o texto proposto se mantenha na secção 4.6 e que não seja incluído enquanto contra-indicação.

Além disso, o CHMP recomenda que seja incluída a seguinte informação na secção 4.4 do Resumo de Características do Medicamento:

....

Lactação

Dado o fentanil ser excretado no leite materno, a lactação deve ser descontinuada durante o tratamento com fentanil (ver também a secção 4.6)

....

Relativamente à *administração conjunta com outros opióides*, reconhece-se que o risco de combinar fentanil com uma mistura de agonistas/antagonistas, como por exemplo buprenorfina, nalbufina e pentazocina, consiste em primeiro lugar no enfraquecimento da analgesia, devido a efeitos antagonistas competitivos, e em segundo lugar na manifestação de síndrome de supressão, que também constitui um risco grave para a saúde.

No entanto, de um ponto de vista clínico, este aspecto representa apenas um risco menor para os doentes que recebam um tratamento analgésico com fentanil transdérmico em doses médias. Também não se encontram disponíveis quaisquer dados que demonstrem sintomas de supressão nos doentes tratados com fentanil transdérmico após a injecção de buprenorfina.

Assim, o CHMP recomenda que, de acordo com a directriz acima mencionada, este aspecto seja referido na secção 4.5. do Resumo de Características do Medicamento com uma nota remissiva na secção 4.4 “uso concomitante não recomendado”, em vez de uma contra-indicação.

Por fim, relativamente à *demonstração de bioequivalência*, as discussões centraram-se nos desvios à directriz “Nota de orientação sobre as dosagens das formas farmacêuticas oral e transdérmica modificadas: secção II: avaliação farmacocinética e clínica- (CPMP/EWP/280/96)”. Foi abordada a necessidade de realizar um estudo de bioequivalência com a dosagem máxima, bem como um estudo replicado válido.

Foi questionada a demonstração de bioequivalência com a dosagem mínima, como nos resultados, tendo sido sugerida uma dosagem inicial mais elevada para o adesivo de referência com reservatório (comparativamente com o adesivo de teste) e foi evidenciada uma dosagem final menor (no final da aplicação do adesivo). As flutuações de máximo a mínimo de concentrações de plasma são mais elevadas com o medicamento de referência e não são de grande magnitude.

O CHMP considera que os critérios da directriz sobre as formas de dosagem transdérmica-CPMP/EWP/280/96- (isto é, a proporcionalidade exacta da formulação e teste de libertação in vitro aceitável) foram cumpridos com os adesivos transdérmicos Fentanyl-ratiofarm do mesmo modo que com o medicamento de referência.

Além disso, apenas seria possível um estudo com a dose mais elevada (100 µg/h) em unidades de cuidados intensivos e sob tratamento concomitante com antagonistas opióides (naltrexona), de modo a evitar efeitos secundários potencialmente fatais. Assim, por motivos éticos e de segurança, seria contestável a realização de estudos com a dosagem máxima, dado as informações necessárias poderem ser extraídas de estudos com adesivos de menor dosagem. De um modo geral na União Europeia, se tivesse de ser realizado semelhante estudo, seria recomendada uma dose de 50 µg/h .

A avaliação bioestatística do actual estudo replicado de dose única (mas demonstrando que não existe bioequivalência) poderia ser considerada adequada na avaliação da variabilidade intra-individual e para determinar a influência do desempenho biofarmacêutico relativamente aos diversos mecanismos de libertação (reservatório contra matriz).

O CHMP também considerou que a bioequivalência entre o medicamento de teste e o medicamento de referência foi suficientemente caracterizada em 2 estudos (com dose única e múltipla) realizados com um adesivo de tamanho reduzido (7,5 cm²). As pequenas diferenças observadas não são consideradas de importância clínica e sugerem que o Fentanyl-ratiopharm tem um perfil de libertação prolongada um pouco mais acentuado, o que é de esperar de um adesivo com matriz comparativamente com um adesivo com reservatório.

Por fim, dado o Fentanyl-ratiopharm ser um adesivo com matriz cuja libertação é proporcional à respectiva superfície, é de esperar que se aplique a proporcionalidade da dose, pelo que não é considerado necessário um estudo de bioequivalência com a dosagem máxima, nem um estudo replicado adicional.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

- o âmbito do procedimento de consulta consistia nos potenciais riscos para a saúde pública relativamente ao alargamento da indicação clínica
- a demonstração de bioequivalência com o medicamento de referência,
- bem como a uniformização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo

com base na documentação apresentada pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado e a discussão científica no seio do Comité,

o CHMP recomendou a concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado, bem como a alteração do Resumo das Características do Medicamento, os Rótulos e o Folheto Informativo, conforme definido no Anexo III relativo ao Fentanyl-ratiopharm e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada sistema liberta 25 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 7,5 cm² contém 4,125 mg de fentanilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema transdérmico

Sistema transparente e incolor com gravação a azul na folha posterior: "fentanilo 25 µg/h".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento está indicado no tratamento da dor crónica grave que só pode ser adequadamente controlada com analgésicos opióides.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia é individual e baseada nos antecedentes com opióides do doente, tendo em consideração:

- o possível desenvolvimento de tolerância,
- a condição geral actual, o estado médico do doente, e
- o grau de gravidade do distúrbio.

A dose necessária de fentanilo é ajustada individualmente e deve ser controlada regularmente após cada administração.

Doentes a receberem tratamento opióide pela primeira vez

Encontram-se disponíveis sistemas com uma taxa de libertação de 12,5 microgramas/hora que devem ser utilizados para a dosagem inicial. Em doentes muito idosos ou muito enfraquecidos, não é recomendado iniciar um tratamento opióide com *Fentanyl-ratiopharm*, dada a sua conhecida susceptibilidade a tratamentos opióides. Nestes casos, é preferível iniciar o tratamento com doses baixas de morfina de libertação imediata e prescrever o *Fentanyl-ratiopharm* após a determinação da dose mais adequada.

Mudança de outros opióides

Quando se muda de opióides orais ou parenterais para o tratamento com fentanilo, a dose inicial deve ser calculada da seguinte forma:

1. Deve ser determinada a quantidade de analgésicos necessária nas últimas 24 horas.
2. A soma obtida deve ser convertida na dose de morfina oral correspondente utilizando a Tabela 1.
3. A dose de fentanilo correspondente deve ser determinada do seguinte modo:
 - a) utilizando a Tabela 2 para doentes que têm necessidade de rotação opióide (*ratio* da conversão da morfina oral para o sistema transdérmico de fentanilo 150:1)

b) utilizando a Tabela 3 para doentes estáveis que tolerem bem a terapêutica opióide (*ratio* da conversão da morfina oral para o sistema transdérmico de fentanilo 100:1)

Tabela 1: Conversão de potência equianalgésica

Todas as dosagens apresentadas na tabela são equivalentes em efeito analgésico a 10 mg de morfina parentérica.

Substância activa	Doses equianalgésicas (mg)	
	Parentérica (IM)	Oral
Morfina	10	30-40
Hidromorfona	1,5	7,5
Oxicodona	10-15	20-30
Metadona	10	20
Levorfanol	2	4
Oximorfina	1	10 (rectal)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeína	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)
Cetobemidona	10	20-30

Tabela 2: Dose inicial recomendada de fentanilo transdérmico baseada na dose diária de morfina oral (para doentes que tenham necessidade de rotação opióide)

Dose de morfina oral (mg/24 h)	Libertação de fentanilo transdérmico (microgramas/h)
< 44	12,5
45-134	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

Tabela 3: Dose inicial recomendada de fentanilo transdérmico baseada na dose diária de morfina oral (para doentes estáveis que tolerem bem a terapêutica opióide)

Dose de morfina oral (mg/24 h)	Libertação de fentanilo transdérmico (microgramas/h)
< 60	12,5

60-89	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

Através da combinação de vários sistemas transdérmicos, pode ser atingida uma taxa de liberação de fentanilo superior a 100 microgramas/h.

A avaliação inicial do efeito analgésico máximo de *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser efectuada antes do sistema ter sido utilizado durante um período de 24 horas. Este facto deve-se ao aumento gradual das concentrações séricas de fentanilo durante as primeiras 24 horas após a aplicação do sistema. Nas primeiras 12 horas após a mudança para *Fentanyl-ratiopharm* o doente continua a receber o analgésico anterior com a dosagem prévia; durante as 12 horas seguintes esse analgésico é administrado de acordo com a necessidade.

Titulação da dose e terapia de manutenção

O sistema deve ser substituído a cada 72 horas. A dose deve ser titulada individualmente até ser atingida a eficácia analgésica. Nos doentes que sentem uma diminuição notória no período de 48-72 horas após a aplicação, pode ser necessária a substituição do fentanilo após 48 horas.

Estão disponíveis sistemas com uma taxa de liberação de 12,5 microgramas/hora que são adequados para titulação da dose na zona inferior de dosagem. Caso a analgesia seja insuficiente no final do período de aplicação inicial, a dose pode ser aumentada após 3 dias, até se obter o efeito desejado para cada doente. O ajuste de dose adicional deve ser, normalmente, realizado em incrementos de 25 microgramas/hora, embora devam ser tidos em consideração as exigências analgésicas suplementares e o estado de dor do doente.

Os doentes podem necessitar de doses suplementares periódicas de um analgésico de acção rápida para dor súbita. Devem ser considerados métodos alternativos ou adicionais de analgesia, ou administração alternativa de opióides, quando a dose de *Fentanyl-ratiopharm* excede os 300 microgramas/hora.

Têm sido notificados sintomas de privação quando se muda de tratamento de longa duração com morfina para fentanilo transdérmico apesar da eficácia analgésica adequada. No caso de sintomas de abstinência é recomendado tratar esses sintomas com doses baixas de morfina de acção rápida.

Mudança ou interrupção da terapia

Caso seja necessária a interrupção da terapia, qualquer substituição por outros opióides deve ser gradual, iniciando com uma dose baixa e aumentando lentamente. Isto deve-se ao facto dos níveis de fentanilo diminuírem gradualmente após a remoção do sistema; demora pelo menos 17 horas para que a concentração sérica de fentanilo diminua 50 %. Como regra geral, a interrupção de analgesia opioíde deve ser gradual para prevenir sintomas de privação (náusea, vômitos, diarreia, ansiedade e tremor muscular). A Tabela 2 e 3 não deve ser utilizada para mudar de fentanilo transdérmico para um tratamento com morfina.

Modo de administração

Imediatamente após a remoção da embalagem e do revestimento de liberação, o sistema transdérmico é aplicado numa área da pele sem pêlos, na parte superior do corpo (peito, costas, braço). Para a remoção do pêlo devem ser utilizadas tesouras em vez de lâminas.

Antes da aplicação, a pele deve ser cuidadosamente lavada com água limpa (sem agentes de limpeza) e totalmente seca. Em seguida, o sistema transdérmico é aplicado fazendo uma ligeira pressão com a

palma da mão durante aproximadamente 30 segundos. A área da pele onde se aplica o sistema não deve apresentar microlesões (por exemplo, devidas a irradiação ou depilação) nem irritação cutânea. Dado que o sistema transdérmico está protegido por uma película de cobertura à prova de água, também pode ser utilizado durante o duche.

Ocasionalmente, pode ser necessária uma aderência adicional para o sistema.

No caso de serem realizados aumentos progressivos da dose, a área de superfície activa necessária pode atingir um ponto a partir do qual deixa de ser possível realizar mais aumentos.

Duração da administração

O sistema deve ser substituído após 72 horas. Caso seja necessária uma substituição mais cedo em casos individuais, nunca se deve realizar uma substituição antes de terem decorrido 48 horas, de contrário pode ocorrer uma subida na média das concentrações de fentanilo. Deve ser seleccionada uma nova área de pele para cada aplicação. Deve passar um período de 7 dias antes de aplicar um novo sistema sobre a mesma área de pele. O efeito analgésico pode persistir durante algum tempo após a remoção do sistema transdérmico.

Caso permaneçam na pele resíduos do sistema transdérmico após a remoção, podem ser limpos usando bastante água e sabão. Não devem ser utilizados álcool ou outros solventes para limpeza, já que podem penetrar na pele devido ao efeito do sistema.

População pediátrica

A experiência em crianças com idade inferior a 12 anos é limitada. *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser utilizado nesta população.

Utilização em doentes idosos

Os idosos devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário (ver secções 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática e renal

Os doentes com insuficiência hepática ou renal devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Dor aguda ou pós operatória, dado que a titulação da dose não é possível durante a utilização de curto prazo.
- Insuficiência grave do sistema nervoso central.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O medicamento só deve ser utilizado como parte de um tratamento integrado da dor, nos casos em que o doente se encontra adequadamente avaliado em termos médicos, sociais e psicológicos.

O tratamento com *Fentanyl-ratiopharm* só deve ser iniciado por um médico experiente familiarizado com a farmacocinética dos sistemas transdérmicos de fentanilo e com o risco para hipoventilação grave.

Após o surgimento de uma reacção adversa grave, o doente deve ser monitorizado durante 24 horas após a remoção do sistema transdérmico devido à semivida do fentanilo (ver secção 5.2).

Em dor crónica de origem não cancerígena, poderá ser preferível iniciar o tratamento com opióides fortes de liberação imediata (ex: morfina) e prescrever o sistema transdérmico de fentanilo após determinação da eficácia e da dose máxima do opióide forte.

O sistema transdérmico não deve ser cortado dado que não existe informação disponível sobre a qualidade, eficácia e segurança de sistemas divididos dessa forma.

Caso sejam necessárias doses superiores ao equivalente a 500 mg de morfina, é recomendada uma reavaliação da terapia opióide.

As reacções adversas mais frequentes após administração de doses habituais são sonolência, confusão, náusea, vômitos e obstipação. Os primeiros são transitórios e a respectiva causa deve ser investigada caso o sintoma persista. Pelo contrário, a obstipação não desaparece se o tratamento continuar. Todos estes efeitos são esperados e devem, por isso, ser antecipados para optimizar o tratamento, particularmente a obstipação. Frequentemente, pode ser necessário um tratamento correctivo (ver secção 4.8).

O uso concomitante de buprenorfina, nalbufina e pentazocina não é recomendado (ver também secção 4.5).

Dor súbita

Os estudos demonstraram que quase todos os doentes, apesar do tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, necessitam de um tratamento suplementar com medicamentos potentes de acção rápida para tratar a dor súbita.

Depressão respiratória

Como com todos os opióides potentes alguns doentes podem sentir depressão respiratória com o *Fentanyl-ratiopharm*, e os doentes devem ser observados para este efeito. A depressão respiratória pode persistir para além da remoção do sistema. A incidência de depressão respiratória aumenta à medida que se aumenta a dose de fentanilo. As substâncias activas no SNC podem piorar a depressão respiratória (ver secção 4.5).

Em doentes com depressão respiratória existente, o fentanilo só deve ser utilizado com precaução e numa dose baixa.

Doença pulmonar crónica

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou outras doenças pulmonares, o fentanilo pode provocar reacções adversas mais graves, nestes doentes os opióides podem diminuir o impulso respiratório e aumentar a resistência das vias aéreas.

Dependência de drogas

A tolerância e a dependência física e psicológica podem desenvolver-se com a administração repetida de opióides, mas são raras no tratamento da dor relacionada com o cancro.

Aumento da pressão intracraniana

Fentanyl-ratiopharm deve ser usado com precaução em doentes especialmente susceptíveis a efeitos intracranianos de retenção de CO₂ tais como os que evidenciam aumento da pressão intracraniana, consciência debilitada ou coma.

Doença cardíaca

Os opióides podem provocar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolémia. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com hipotensão e/ou doentes com hipovolémia. O fentanilo pode provocar bradicardia. *Fentanyl-ratiopharm* deve ser administrado com precaução a doentes com bradiarritmias.

Insuficiência da função hepática

O fentanilo é metabolizado no fígado em metabolitos inactivos, por essa razão doentes com doença hepática podem apresentar um atraso na eliminação. Doentes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário.

Insuficiência renal

Menos de 10 % de fentanilo são excretados inalterados pelos rins, e ao contrário da morfina, não existem metabolitos activos conhecidos eliminados pelos rins. Dados obtidos com fentanilo intravenoso em doentes com insuficiência renal sugerem que o volume de distribuição do fentanilo pode ser alterado por diálise. Este facto pode afectar as concentrações séricas. Caso doentes com

insuficiência renal recebam fentanilo transdérmico devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade pelo fentanilo e a dose reduzida se necessário.

Doentes com febre/calor externo

Aumentos significativos da temperatura corporal podem potencialmente aumentar a taxa de absorção do fentanilo. Assim, os doentes que apresentem febre devem ser monitorizados para reacções adversas por opióides. O local de aplicação do sistema não deve ser exposto ao calor de fontes caloríficas externas, por exemplo sauna.

Doentes idosos

Dados de estudos intravenosos com fentanilo sugerem que os doentes idosos podem apresentar uma redução da depuração e uma semivida prolongada. Para além disso, os doentes idosos podem ser mais sensíveis à substância activa que os doentes mais jovens. Contudo, estudos com sistema transdérmico de fentanilo em doentes idosos apresentaram uma farmacocinética do fentanilo que não diferia significativamente da dos doentes jovens embora as concentrações séricas tendessem a ser superiores. Os doentes idosos ou caquéticos devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário.

Doentes pediátricos

Devido à experiência limitada em crianças com idade inferior a 12 anos, *Fentanyl-ratiopharm* só deve ser utilizado, neste grupo etário, após ponderação cuidada sobre a relação risco/benefício.

Aleitamento

Como o fentanilo é excretado no leite materno, o aleitamento deverá ser descontinuado durante o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm* (ver também secção 4.6).

Doentes com miastenia gravis

Podem ocorrer reacções (mio)clónicas não epilépticas. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com miastenia gravis.

Interacções

Combinações com derivados do ácido barbitúrico, buprenorfina,, nalbufina e pentazocina devem ser geralmente evitadas (ver secção 4.5).

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A utilização concomitante de derivados do ácido barbitúrico deve ser evitada, já que o efeito depressor respiratório do fentanilo pode ser aumentado.

O uso concomitante de buprenorfina,, nalbufina e pentazocina não é recomendado. Estes têm uma elevada afinidade para os receptores opióides com actividade intrínseca relativamente baixa, antagonizando assim o efeito analgésico do fentanilo e podendo originar sintomas de provação em doentes dependentes dos opióides (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de outros depressores do SNC pode produzir efeitos depressores cumulativos e podem ocorrer hipoventilação, hipotensão, bem como sedação profunda ou coma. Os depressores do SNC acima mencionados incluem:

- opióides
- ansiolíticos e tranquilizantes
- hipnóticos
- anestésicos gerais
- fenotiazinas
- relaxantes musculares
- anti-histamínicos sedativos
- bebidas alcoólicas

Por isso, a utilização concomitante de qualquer dos medicamentos e substâncias activas acima mencionados exigem observação do doente.

Os inibidores da MAO (monoamino-oxidase) têm sido relacionados com um aumento do efeito dos analgésicos narcóticos, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca. Por esta razão, o fentanilo não deve ser utilizado no prazo de 14 dias após a interrupção do tratamento com inibidores da MAO.

O fentanilo, uma substância activa com uma depuração elevada, é rápida e extensivamente metabolizado principalmente pela CYP3A4.

O itraconazol (um potente inibidor da CYP3A4) doseado a 200 mg/dia administrado oralmente durante quatro dias não apresentou efeito significativo sobre a farmacocinética do fentanilo intravenoso. Foram, no entanto, observados, em sujeitos individuais, aumentos das concentrações plasmáticas. A administração oral de ritonavir (um dos mais potentes inibidores da CYP3A4) reduziu a depuração do fentanilo intravenoso em dois terços e duplicou a semivida. A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, ritonavir) com fentanilo administrado por via transdérmica pode provocar um aumento das concentrações plasmáticas de fentanilo. Isto pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como as reacções adversas, que podem provocar depressão respiratória grave. Nesses casos, é aconselhado um aumento dos cuidados e da observação do doente. A utilização combinada de ritonavir ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com fentanilo transdérmico não é recomendada, a não ser que o doente seja cuidadosamente observado.

4.6 Gravidez e aleitamento

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

O tratamento de longo prazo durante a gravidez pode provocar sintomas de abstinência no recém-nascido.

É aconselhado não utilizar fentanilo durante o trabalho de parto e o parto (incluindo cesariana) já que o fentanilo passa a placenta e pode provocar depressão respiratória no recém-nascido.

O fentanilo é excretado no leite materno e pode provocar sedação e depressão respiratória no lactente. O aleitamento deve por isso ser descontinuado durante o tratamento e pelo menos durante 72 horas após a remoção de *Fentanyl-ratiopharm* (ver também secção 4.4)..

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de *Fentanyl-ratiopharm* tem efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Isto é expectável sobretudo no início do tratamento, aquando da alteração de dosagem e também em relacionado com álcool ou tranquilizantes. Os doentes estabilizados com uma dada dosagem específica não apresentam necessariamente restrições. Por estas razões, os doentes devem consultar o médico para saberem se é permitido conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$)

O efeito indesejável mais grave do fentanilo é a depressão respiratória

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia, bradicardia.

Raros: arritmia.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias, tonturas.

Pouco frequentes: tremor, parestesia, distúrbio do discurso.
Muito raros: ataxia, convulsões (incluindo crises clónicas e de grande mal).

Afecções oculares

Muito raros: ambliopia.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia, hipoventilação.
Muito raros: depressão respiratória, apneia.

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náusea, vômitos, obstipação.
Frequentes: xerostomia, dispepsia.
Pouco frequentes: diarreia.
Raros: soluços.
Muito raros: flatulência dolorosa, íleo.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: retenção urinária.
Muito raros: cistalgia, oligúria.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: sudação, prurido.
Frequentes: reacções cutâneas no local de aplicação.
Pouco frequentes: exantema, eritema.
As erupções cutâneas, o eritema e o prurido desaparecem habitualmente no espaço de um dia após a remoção do sistema.

Vasculopatias

Pouco frequentes: hipertensão, hipotensão.
Raros: vasodilatação.

Perturbações gerais e do local da administração

Raros: edema, sensação de frio.

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: anafilaxia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: sonolência.
Frequentes: sedação, nervosismo, perda de apetite.
Pouco frequentes: euforia, amnésia, insónia, alucinações, agitação.
Muito raros: ideias delirantes, estados de excitação, astenia, depressão, ansiedade, confusão, disfunção sexual, sintomas de abstinência.

Outros efeitos indesejáveis

Não conhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis): A utilização prolongada de fentanilo pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência física e psicológica. Após a mudança de analgésicos opióides anteriormente prescritos para *Fentanyl-ratiopharm* ou após uma interrupção abrupta da terapia, os doentes podem apresentar sintomas de privação dos opióides (por exemplo, náusea, vômitos, diarreia, ansiedade e tremores).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas da sobredosagem com fentanilo são uma extensão das suas ações farmacológicas, por exemplo, letargia, coma, depressão respiratória com respiração de Cheyne-Stokes e/ou cianose. Outros

sintomas podem ser hipotermia, diminuição do tônus muscular, bradicardia, hipotensão. Sinais de toxicidade são sedação profunda, ataxia, miose, convulsões e depressão respiratória, que constitui o principal sintoma.

Tratamento

Para controlo da depressão respiratória devem ser iniciadas de imediato contramedidas, incluindo a remoção do sistema e a estimulação física e verbal do doente. Estas acções podem ser seguidas pela administração de um antagonista opióide específico como a naloxona.

Uma dose inicial de 0,4-2 mg de cloridrato de naloxona IV. é recomendada para adultos. Caso necessário, uma dose semelhante pode ser administrada a cada 2 ou 3 minutos, ou ser administrada sob a forma de uma infusão contínua de solução para injecção de 2 mg em 500 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de solução em glicose 50 mg/ml (5 %). A taxa de infusão deve ser ajustada de acordo com as anteriores injecções de *bólus* e a resposta individual do doente. Caso seja impossível a administração intravenosa, o cloridrato de naloxona também poder ser administrado por via intramuscular ou subcutânea. Após a administração intramuscular ou subcutânea o início da acção será mais lento quando comparado com a administração intravenosa. A administração intramuscular produz um efeito mais prolongado do que a administração intravenosa. A depressão respiratória devida a sobredosagem pode persistir mais tempo do que o efeito do antagonista opióide. A inversão do efeito narcótico pode provocar dor aguda e libertação de catecolaminas. É importante o tratamento numa unidade de cuidados intensivos se a condição clínica do doente assim o exigir. Caso ocorra hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada a hipovolémia, e a condição deve ser controlada com terapia com fluido parenteral adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: opióides; Derivados da fenilpiperidina, código ATC: N02AB03

O fentanilo é um analgésico opióide que interage predominantemente com o receptor μ . Os seus efeitos terapêuticos principais são a analgesia e a sedação. As concentrações séricas de fentanilo que provocam um efeito analgésico mínimo em doentes pela primeira vez a tomarem opióides variam entre 0,3 - 1,5 ng/ml; observa-se um aumento da incidência de reacções adversas quando os níveis séricos ultrapassam 2 ng/ml.

Tanto a concentração mínima eficaz de fentanilo como a concentração que provoca reacções adversas aumentam com o desenvolvimento do aumento da tolerância. A tendência para desenvolver tolerância varia consideravelmente entre indivíduos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de *Fentanyl-ratiopharm*, o fentanilo é absorvido continuamente através da pele durante um período de 72 horas. Devido à matriz do polímero e à difusão do fentanilo através das camadas cutâneas, a taxa de libertação mantém-se relativamente constante.

Absorção

Após a primeira aplicação de *Fentanyl-ratiopharm*, as concentrações séricas de fentanilo aumentam gradualmente, geralmente atingindo um patamar após 12 a 14 horas, e permanecendo relativamente constantes durante o tempo remanescente das 72 horas do período de aplicação. As concentrações séricas de fentanilo atingidas dependem da dimensão do sistema transdérmico de fentanilo. De uma forma geral, aquando da segunda aplicação de 72 horas, é atingida uma concentração sérica em estado estacionário que é mantida durante as aplicações subsequentes de um sistema da mesma dimensão.

Distribuição

A ligação do fentanilo às proteínas plasmáticas é de 84 %.

Biotransformação

O fentanilo é principalmente metabolizado no fígado via a CYP3A4. O principal metabolito, norfentanilo, é inativo.

Eliminação

Quando se descontinua o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, as concentrações séricas de fentanilo diminuem gradualmente, caindo aproximadamente 50 % em 13-22 horas em adultos ou 22-25 horas em crianças, respectivamente. A absorção contínua do fentanilo pela pele é responsável por uma redução mais lenta da concentração plasmática do que a observada após uma infusão intravenosa.

Cerca de 75 % de fentanilo são excretados na urina, maioritariamente como metabolitos, com menos de 10 % na forma de substância activa inalterada. Cerca de 9 % da dose é recuperada nas fezes, principalmente como metabolitos.

Farmacocinética em grupos especiais

Os doentes idosos e debilitados podem apresentar uma depuração reduzida do fentanilo conduzindo a uma semivida terminal prolongada. Em doentes com insuficiência renal ou hepática, a depuração do fentanilo pode ser alterada devido às alterações nas proteínas plasmáticas e na depuração de metabolitos, provocando um aumento das concentrações séricas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os estudos animais demonstraram uma redução de fertilidade e um aumento da mortalidade em fetos de ratos. No entanto, não foram demonstrados efeitos teratogénicos.

Não foram realizados estudos de longo termo sobre a carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Camada adesiva

Camada adesiva de poliacrilato

Película de cobertura

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Camada de libertação

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada sistema transdérmico é embalado numa saqueta individual. A folha do Compósito é composta pelas seguintes camadas do exterior para o interior: papel Kraft revestido, folha de polietileno de baixa densidade, folha de alumínio, Surlyn (copolímero de ácido metacrílico-etileno termoplástico).

Uma embalagem contém 3, 5, 10 ou 20 sistemas transdérmicos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Mesmo após a utilização, permanecem nos sistemas transdérmicos grandes quantidades de fentanilo. Os sistemas transdérmicos usados devem ser dobrados com as superfícies adesivas viradas para dentro e eliminados de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregues na farmácia. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais ou entregue na farmácia.

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada sistema liberta 50 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 15 cm² contém 8,25 mg de fentanilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema transdérmico

Sistema transparente e incolor com gravação a azul na folha posterior: “fentanilo 50 µg/h”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento está indicado no tratamento da dor crónica grave que só pode ser adequadamente controlada com analgésicos opióides.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia é individual e baseada nos antecedentes com opióides do doente, tendo em consideração:

- o possível desenvolvimento de tolerância,
- a condição geral actual, o estado médico do doente, e
- o grau de gravidade do distúrbio.

A dose necessária de fentanilo é ajustada individualmente e deve ser controlada regularmente após cada administração.

Doentes a receberem tratamento opióide pela primeira vez

Encontram-se disponíveis sistemas com uma taxa de libertação de 12,5 microgramas/hora que devem ser utilizados para a dosagem inicial. Em doentes muito idosos ou muito enfraquecidos, não é recomendado iniciar um tratamento opióide com *Fentanyl-ratiopharm*, dada a sua conhecida susceptibilidade a tratamentos opióides. Nestes casos, é preferível iniciar o tratamento com doses baixas de morfina de libertação imediata e prescrever o *Fentanyl-ratiopharm* após a determinação da dose mais adequada.

Mudança de outros opióides

Quando se muda de opióides orais ou parenterais para o tratamento com fentanilo, a dose inicial deve ser calculada da seguinte forma:

1. Deve ser determinada a quantidade de analgésicos necessária nas últimas 24 horas.
2. A soma obtida deve ser convertida na dose de morfina oral correspondente utilizando a Tabela 1.
3. A dose de fentanilo correspondente deve ser determinada do seguinte modo:
 - a) utilizando a Tabela 2 para doentes que têm necessidade de rotação opióide (*ratio* da conversão da morfina oral para o sistema transdérmico de fentanilo 150:1)

b) utilizando a Tabela 3 para doentes estáveis que tolerem bem a terapêutica opióide (*ratio* da conversão da morfina oral para o sistema transdérmico de fentanilo 100:1)

Tabela 1: Conversão de potência equianalgésica

Todas as dosagens apresentadas na tabela são equivalentes em efeito analgésico a 10 mg de morfina parentérica.

Substância activa	Doses equianalgésicas (mg)	
	Parentérica (IM)	Oral
Morfina	10	30-40
Hidromorfona	1,5	7,5
Oxicodona	10-15	20-30
Metadona	10	20
Levorfanol	2	4
Oximorfina	1	10 (rectal)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeína	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)
Cetobemidona	10	20-30

Tabela 2: Dose inicial recomendada de fentanilo transdérmico baseada na dose diária de morfina oral (para doentes que tenham necessidade de rotação opióide)

Dose de morfina oral (mg/24 h)	Libertação de fentanilo transdérmico (microgramas/h)
< 44	12,5
45-134	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

Tabela 3: Dose inicial recomendada de fentanilo transdérmico baseada na dose diária de morfina oral (para doentes estáveis que tolerem bem a terapêutica opióide)

Dose de morfina oral (mg/24 h)	Libertação de fentanilo transdérmico (microgramas/h)
< 60	12,5

60-89	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

Através da combinação de vários sistemas transdérmicos, pode ser atingida uma taxa de liberação de fentanilo superior a 100 microgramas/h.

A avaliação inicial do efeito analgésico máximo de *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser efectuada antes do sistema ter sido utilizado durante um período de 24 horas. Este facto deve-se ao aumento gradual das concentrações séricas de fentanilo durante as primeiras 24 horas após a aplicação do sistema. Nas primeiras 12 horas após a mudança para *Fentanyl-ratiopharm* o doente continua a receber o analgésico anterior com a dosagem prévia; durante as 12 horas seguintes esse analgésico é administrado de acordo com a necessidade.

Titulação da dose e terapia de manutenção

O sistema deve ser substituído a cada 72 horas. A dose deve ser titulada individualmente até ser atingida a eficácia analgésica. Nos doentes que sentem uma diminuição notória no período de 48-72 horas após a aplicação, pode ser necessária a substituição do fentanilo após 48 horas.

Estão disponíveis sistemas com uma taxa de liberação de 12,5 microgramas/hora que são adequados para titulação da dose na zona inferior de dosagem. Caso a analgesia seja insuficiente no final do período de aplicação inicial, a dose pode ser aumentada após 3 dias, até se obter o efeito desejado para cada doente. O ajuste de dose adicional deve ser, normalmente, realizado em incrementos de 25 microgramas/hora, embora devam ser tidos em consideração as exigências analgésicas suplementares e o estado de dor do doente.

Os doentes podem necessitar de doses suplementares periódicas de um analgésico de acção rápida para dor súbita. Devem ser considerados métodos alternativos ou adicionais de analgesia, ou administração alternativa de opióides, quando a dose de *Fentanyl-ratiopharm* excede os 300 microgramas/hora.

Têm sido notificados sintomas de privação quando se muda de tratamento de longa duração com morfina para fentanilo transdérmico apesar da eficácia analgésica adequada. No caso de sintomas de abstinência é recomendado tratar esses sintomas com doses baixas de morfina de acção rápida.

Mudança ou interrupção da terapia

Caso seja necessária a interrupção da terapia, qualquer substituição por outros opióides deve ser gradual, iniciando com uma dose baixa e aumentando lentamente. Isto deve-se ao facto dos níveis de fentanilo diminuírem gradualmente após a remoção do sistema; demora pelo menos 17 horas para que a concentração sérica de fentanilo diminua 50 %. Como regra geral, a interrupção de analgesia opioíde deve ser gradual para prevenir sintomas de privação (náusea, vômitos, diarreia, ansiedade e tremor muscular). A Tabela 2 e 3 não deve ser utilizada para mudar de fentanilo transdérmico para um tratamento com morfina.

Modo de administração

Imediatamente após a remoção da embalagem e do revestimento de liberação, o sistema transdérmico é aplicado numa área da pele sem pêlos, na parte superior do corpo (peito, costas, braço). Para a remoção do pêlo devem ser utilizadas tesouras em vez de lâminas.

Antes da aplicação, a pele deve ser cuidadosamente lavada com água limpa (sem agentes de limpeza) e totalmente seca. Em seguida, o sistema transdérmico é aplicado fazendo uma ligeira pressão com a

palma da mão durante aproximadamente 30 segundos. A área da pele onde se aplica o sistema não deve apresentar microlesões (por exemplo, devidas a irradiação ou depilação) nem irritação cutânea. Dado que o sistema transdérmico está protegido por uma película de cobertura à prova de água, também pode ser utilizado durante o duche.

Ocasionalmente, pode ser necessária uma aderência adicional para o sistema.

No caso de serem realizados aumentos progressivos da dose, a área de superfície activa necessária pode atingir um ponto a partir do qual deixa de ser possível realizar mais aumentos.

Duração da administração

O sistema deve ser substituído após 72 horas. Caso seja necessária uma substituição mais cedo em casos individuais, nunca se deve realizar uma substituição antes de terem decorrido 48 horas, de contrário pode ocorrer uma subida na média das concentrações de fentanilo. Deve ser seleccionada uma nova área de pele para cada aplicação. Deve passar um período de 7 dias antes de aplicar um novo sistema sobre a mesma área de pele. O efeito analgésico pode persistir durante algum tempo após a remoção do sistema transdérmico.

Caso permaneçam na pele resíduos do sistema transdérmico após a remoção, podem ser limpos usando bastante água e sabão. Não devem ser utilizados álcool ou outros solventes para limpeza, já que podem penetrar na pele devido ao efeito do sistema.

População pediátrica

A experiência em crianças com idade inferior a 12 anos é limitada. *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser utilizado nesta população.

Utilização em doentes idosos

Os idosos devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário (ver secções 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática e renal

Os doentes com insuficiência hepática ou renal devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Dor aguda ou pós operatória, dado que a titulação da dose não é possível durante a utilização de curto prazo.
- Insuficiência grave do sistema nervoso central.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O medicamento só deve ser utilizado como parte de um tratamento integrado da dor, nos casos em que o doente se encontra adequadamente avaliado em termos médicos, sociais e psicológicos.

O tratamento com *Fentanyl-ratiopharm* só deve ser iniciado por um médico experiente familiarizado com a farmacocinética dos sistemas transdérmicos de fentanilo e com o risco para hipoventilação grave.

Após o surgimento de uma reacção adversa grave, o doente deve ser monitorizado durante 24 horas após a remoção do sistema transdérmico devido à semivida do fentanilo (ver secção 5.2).

Em dor crónica de origem não cancerígena, poderá ser preferível iniciar o tratamento com opióides fortes de liberação imediata (ex: morfina) e prescrever o sistema transdérmico de fentanilo após determinação da eficácia e da dose máxima do opióide forte.

O sistema transdérmico não deve ser cortado dado que não existe informação disponível sobre a qualidade, eficácia e segurança de sistemas divididos dessa forma.

Caso sejam necessárias doses superiores ao equivalente a 500 mg de morfina, é recomendada uma reavaliação da terapia opióide.

As reacções adversas mais frequentes após administração de doses habituais são sonolência, confusão, náusea, vômitos e obstipação. Os primeiros são transitórios e a respectiva causa deve ser investigada caso o sintoma persista. Pelo contrário, a obstipação não desaparece se o tratamento continuar. Todos estes efeitos são esperados e devem, por isso, ser antecipados para optimizar o tratamento, particularmente a obstipação. Frequentemente, pode ser necessário um tratamento correctivo (ver secção 4.8).

O uso concomitante de buprenorfina, nalbufina e pentazocina não é recomendado (ver também secção 4.5).

Dor súbita

Os estudos demonstraram que quase todos os doentes, apesar do tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, necessitam de um tratamento suplementar com medicamentos potentes de acção rápida para tratar a dor súbita.

Depressão respiratória

Como com todos os opióides potentes alguns doentes podem sentir depressão respiratória com o *Fentanyl-ratiopharm*, e os doentes devem ser observados para este efeito. A depressão respiratória pode persistir para além da remoção do sistema. A incidência de depressão respiratória aumenta à medida que se aumenta a dose de fentanilo. As substâncias activas no SNC podem piorar a depressão respiratória (ver secção 4.5).

Em doentes com depressão respiratória existente, o fentanilo só deve ser utilizado com precaução e numa dose baixa.

Doença pulmonar crónica

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou outras doenças pulmonares, o fentanilo pode provocar reacções adversas mais graves, nestes doentes os opióides podem diminuir o impulso respiratório e aumentar a resistência das vias aéreas.

Dependência de drogas

A tolerância e a dependência física e psicológica podem desenvolver-se com a administração repetida de opióides, mas são raras no tratamento da dor relacionada com o cancro.

Aumento da pressão intracraniana

Fentanyl-ratiopharm deve ser usado com precaução em doentes especialmente susceptíveis a efeitos intracranianos de retenção de CO₂ tais como os que evidenciam aumento da pressão intracraniana, consciência debilitada ou coma.

Doença cardíaca

Os opióides podem provocar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolémia. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com hipotensão e/ou doentes com hipovolémia. O fentanilo pode provocar bradicardia. *Fentanyl-ratiopharm* deve ser administrado com precaução a doentes com bradiarritmias.

Insuficiência da função hepática

O fentanilo é metabolizado no fígado em metabolitos inactivos, por essa razão doentes com doença hepática podem apresentar um atraso na eliminação. Doentes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário.

Insuficiência renal

Menos de 10 % de fentanilo são excretados inalterados pelos rins, e ao contrário da morfina, não existem metabolitos activos conhecidos eliminados pelos rins. Dados obtidos com fentanilo intravenoso em doentes com insuficiência renal sugerem que o volume de distribuição do fentanilo pode ser alterado por diálise. Este facto pode afectar as concentrações séricas. Caso doentes com

insuficiência renal recebam fentanilo transdérmico devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade pelo fentanilo e a dose reduzida se necessário.

Doentes com febre/calor externo

Aumentos significativos da temperatura corporal podem potencialmente aumentar a taxa de absorção do fentanilo. Assim, os doentes que apresentem febre devem ser monitorizados para reacções adversas por opióides. O local de aplicação do sistema não deve ser exposto ao calor de fontes caloríficas externas, por exemplo sauna.

Doentes idosos

Dados de estudos intravenosos com fentanilo sugerem que os doentes idosos podem apresentar uma redução da depuração e uma semivida prolongada. Para além disso, os doentes idosos podem ser mais sensíveis à substância activa que os doentes mais jovens. Contudo, estudos com sistema transdérmico de fentanilo em doentes idosos apresentaram uma farmacocinética do fentanilo que não diferia significativamente da dos doentes jovens embora as concentrações séricas tendessem a ser superiores. Os doentes idosos ou caquéticos devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário.

Doentes pediátricos

Devido à experiência limitada em crianças com idade inferior a 12 anos, *Fentanyl-ratiopharm* só deve ser utilizado, neste grupo etário, após ponderação cuidada sobre a relação risco/benefício.

Aleitamento

Como o fentanilo é excretado no leite materno, o aleitamento deverá ser descontinuado durante o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm* (ver também secção 4.6).

Doentes com miastenia gravis

Podem ocorrer reacções (mio)clónicas não epilépticas. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com miastenia gravis.

Interacções

Combinações com derivados do ácido barbitúrico, buprenorfina,, nalbufina e pentazocina devem ser geralmente evitadas (ver secção 4.5).

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A utilização concomitante de derivados do ácido barbitúrico deve ser evitada, já que o efeito depressor respiratório do fentanilo pode ser aumentado.

O uso concomitante de buprenorfina,, nalbufina e pentazocina não é recomendado. Estes têm uma elevada afinidade para os receptores opióides com actividade intrínseca relativamente baixa, antagonizando assim o efeito analgésico do fentanilo e podendo originar sintomas de provação em doentes dependentes dos opióides (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de outros depressores do SNC pode produzir efeitos depressores cumulativos e podem ocorrer hipoventilação, hipotensão, bem como sedação profunda ou coma. Os depressores do SNC acima mencionados incluem:

- opióides
- ansiolíticos e tranquilizantes
- hipnóticos
- anestésicos gerais
- fenotiazinas
- relaxantes musculares
- anti-histamínicos sedativos
- bebidas alcoólicas

Por isso, a utilização concomitante de qualquer dos medicamentos e substâncias activas acima mencionados exigem observação do doente.

Os inibidores da MAO (monoamino-oxidase) têm sido relacionados com um aumento do efeito dos analgésicos narcóticos, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca. Por esta razão, o fentanilo não deve ser utilizado no prazo de 14 dias após a interrupção do tratamento com inibidores da MAO.

O fentanilo, uma substância activa com uma depuração elevada, é rápida e extensivamente metabolizado principalmente pela CYP3A4.

O itraconazol (um potente inibidor da CYP3A4) doseado a 200 mg/dia administrado oralmente durante quatro dias não apresentou efeito significativo sobre a farmacocinética do fentanilo intravenoso. Foram, no entanto, observados, em sujeitos individuais, aumentos das concentrações plasmáticas. A administração oral de ritonavir (um dos mais potentes inibidores da CYP3A4) reduziu a depuração do fentanilo intravenoso em dois terços e duplicou a semivida. A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, ritonavir) com fentanilo administrado por via transdérmica pode provocar um aumento das concentrações plasmáticas de fentanilo. Isto pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como as reacções adversas, que podem provocar depressão respiratória grave. Nesses casos, é aconselhado um aumento dos cuidados e da observação do doente. A utilização combinada de ritonavir ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com fentanilo transdérmico não é recomendada, a não ser que o doente seja cuidadosamente observado.

4.6 Gravidez e aleitamento

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

O tratamento de longo prazo durante a gravidez pode provocar sintomas de abstinência no recém-nascido.

É aconselhado não utilizar fentanilo durante o trabalho de parto e o parto (incluindo cesariana) já que o fentanilo passa a placenta e pode provocar depressão respiratória no recém-nascido.

O fentanilo é excretado no leite materno e pode provocar sedação e depressão respiratória no lactente. O aleitamento deve por isso ser descontinuado durante o tratamento e pelo menos durante 72 horas após a remoção de *Fentanyl-ratiopharm* (ver também secção 4.4)..

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de *Fentanyl-ratiopharm* tem efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Isto é expectável sobretudo no início do tratamento, aquando da alteração de dosagem e também em relacionado com álcool ou tranquilizantes. Os doentes estabilizados com uma dada dosagem específica não apresentam necessariamente restrições. Por estas razões, os doentes devem consultar o médico para saberem se é permitido conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$)

O efeito indesejável mais grave do fentanilo é a depressão respiratória

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia, bradicardia.

Raros: arritmia.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias, tonturas.

Pouco frequentes: tremor, parestesia, distúrbio do discurso.
Muito raros: ataxia, convulsões (incluindo crises clónicas e de grande mal).

Afecções oculares

Muito raros: ambliopia.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia, hipoventilação.
Muito raros: depressão respiratória, apneia.

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náusea, vômitos, obstipação.
Frequentes: xerostomia, dispepsia.
Pouco frequentes: diarreia.
Raros: soluços.
Muito raros: flatulência dolorosa, íleo.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: retenção urinária.
Muito raros: cistalgia, oligúria.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: sudação, prurido.
Frequentes: reacções cutâneas no local de aplicação.
Pouco frequentes: exantema, eritema.
As erupções cutâneas, o eritema e o prurido desaparecem habitualmente no espaço de um dia após a remoção do sistema.

Vasculopatias

Pouco frequentes: hipertensão, hipotensão.
Raros: vasodilatação.

Perturbações gerais e do local da administração

Raros: edema, sensação de frio.

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: anafilaxia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: sonolência.
Frequentes: sedação, nervosismo, perda de apetite.
Pouco frequentes: euforia, amnésia, insónia, alucinações, agitação.
Muito raros: ideias delirantes, estados de excitação, astenia, depressão, ansiedade, confusão, disfunção sexual, sintomas de abstinência.

Outros efeitos indesejáveis

Não conhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis): A utilização prolongada de fentanilo pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência física e psicológica. Após a mudança de analgésicos opióides anteriormente prescritos para *Fentanyl-ratiopharm* ou após uma interrupção abrupta da terapia, os doentes podem apresentar sintomas de privação dos opióides (por exemplo, náusea, vômitos, diarreia, ansiedade e tremores).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas da sobredosagem com fentanilo são uma extensão das suas ações farmacológicas, por exemplo, letargia, coma, depressão respiratória com respiração de Cheyne-Stokes e/ou cianose. Outros

sintomas podem ser hipotermia, diminuição do tônus muscular, bradicardia, hipotensão. Sinais de toxicidade são sedação profunda, ataxia, miose, convulsões e depressão respiratória, que constitui o principal sintoma.

Tratamento

Para controlo da depressão respiratória devem ser iniciadas de imediato contramedidas, incluindo a remoção do sistema e a estimulação física e verbal do doente. Estas acções podem ser seguidas pela administração de um antagonista opióide específico como a naloxona.

Uma dose inicial de 0,4-2 mg de cloridrato de naloxona IV. é recomendada para adultos. Caso necessário, uma dose semelhante pode ser administrada a cada 2 ou 3 minutos, ou ser administrada sob a forma de uma infusão contínua de solução para injecção de 2 mg em 500 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de solução em glicose 50 mg/ml (5 %). A taxa de infusão deve ser ajustada de acordo com as anteriores injecções de *bólus* e a resposta individual do doente. Caso seja impossível a administração intravenosa, o cloridrato de naloxona também poder ser administrado por via intramuscular ou subcutânea. Após a administração intramuscular ou subcutânea o início da acção será mais lento quando comparado com a administração intravenosa. A administração intramuscular produz um efeito mais prolongado do que a administração intravenosa. A depressão respiratória devida a sobredosagem pode persistir mais tempo do que o efeito do antagonista opióide. A inversão do efeito narcótico pode provocar dor aguda e libertação de catecolaminas. É importante o tratamento numa unidade de cuidados intensivos se a condição clínica do doente assim o exigir. Caso ocorra hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada a hipovolémia, e a condição deve ser controlada com terapia com fluido parenteral adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: opióides; Derivados da fenilpiperidina, código ATC: N02AB03

O fentanilo é um analgésico opióide que interage predominantemente com o receptor μ . Os seus efeitos terapêuticos principais são a analgesia e a sedação. As concentrações séricas de fentanilo que provocam um efeito analgésico mínimo em doentes pela primeira vez a tomarem opióides variam entre 0,3 - 1,5 ng/ml; observa-se um aumento da incidência de reacções adversas quando os níveis séricos ultrapassam 2 ng/ml.

Tanto a concentração mínima eficaz de fentanilo como a concentração que provoca reacções adversas aumentam com o desenvolvimento do aumento da tolerância. A tendência para desenvolver tolerância varia consideravelmente entre indivíduos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de *Fentanyl-ratiopharm*, o fentanilo é absorvido continuamente através da pele durante um período de 72 horas. Devido à matriz do polímero e à difusão do fentanilo através das camadas cutâneas, a taxa de libertação mantém-se relativamente constante.

Absorção

Após a primeira aplicação de *Fentanyl-ratiopharm*, as concentrações séricas de fentanilo aumentam gradualmente, geralmente atingindo um patamar após 12 a 14 horas, e permanecendo relativamente constantes durante o tempo remanescente das 72 horas do período de aplicação. As concentrações séricas de fentanilo atingidas dependem da dimensão do sistema transdérmico de fentanilo. De uma forma geral, aquando da segunda aplicação de 72 horas, é atingida uma concentração sérica em estado estacionário que é mantida durante as aplicações subsequentes de um sistema da mesma dimensão.

Distribuição

A ligação do fentanilo às proteínas plasmáticas é de 84 %.

Biotransformação

O fentanilo é principalmente metabolizado no fígado via a CYP3A4. O principal metabolito, norfentanilo, é inativo.

Eliminação

Quando se descontinua o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, as concentrações séricas de fentanilo diminuem gradualmente, caindo aproximadamente 50 % em 13-22 horas em adultos ou 22-25 horas em crianças, respectivamente. A absorção contínua do fentanilo pela pele é responsável por uma redução mais lenta da concentração plasmática do que a observada após uma infusão intravenosa.

Cerca de 75 % de fentanilo são excretados na urina, maioritariamente como metabolitos, com menos de 10 % na forma de substância activa inalterada. Cerca de 9 % da dose é recuperada nas fezes, principalmente como metabolitos.

Farmacocinética em grupos especiais

Os doentes idosos e debilitados podem apresentar uma depuração reduzida do fentanilo conduzindo a uma semivida terminal prolongada. Em doentes com insuficiência renal ou hepática, a depuração do fentanilo pode ser alterada devido às alterações nas proteínas plasmáticas e na depuração de metabolitos, provocando um aumento das concentrações séricas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os estudos animais demonstraram uma redução de fertilidade e um aumento da mortalidade em fetos de ratos. No entanto, não foram demonstrados efeitos teratogénicos.

Não foram realizados estudos de longo termo sobre a carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Camada adesiva

Camada adesiva de poliacrilato

Película de cobertura

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Camada de libertação

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada sistema transdérmico é embalado numa saqueta individual. A folha do Compósito é composta pelas seguintes camadas do exterior para o interior: papel Kraft revestido, folha de polietileno de baixa densidade, folha de alumínio, Surlyn (copolímero de ácido metacrílico-etileno termoplástico).

Uma embalagem contém 3, 5, 10 ou 20 sistemas transdérmicos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Mesmo após a utilização, permanecem nos sistemas transdérmicos grandes quantidades de fentanilo. Os sistemas transdérmicos usados devem ser dobrados com as superfícies adesivas viradas para dentro e eliminados de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregues na farmácia. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais ou entregue na farmácia.

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada sistema liberta 75 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 22,5 cm² contém 12,375 mg de fentanilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema transdérmico

Sistema transparente e incolor com gravação a azul na folha posterior: "fentanilo 75 µg/h".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento está indicado no tratamento da dor crónica grave que só pode ser adequadamente controlada com analgésicos opióides.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia é individual e baseada nos antecedentes com opióides do doente, tendo em consideração:

- o possível desenvolvimento de tolerância,
- a condição geral actual, o estado médico do doente, e
- o grau de gravidade do distúrbio.

A dose necessária de fentanilo é ajustada individualmente e deve ser controlada regularmente após cada administração.

Doentes a receberem tratamento opióide pela primeira vez

Encontram-se disponíveis sistemas com uma taxa de libertação de 12,5 microgramas/hora que devem ser utilizados para a dosagem inicial. Em doentes muito idosos ou muito enfraquecidos, não é recomendado iniciar um tratamento opióide com *Fentanyl-ratiopharm*, dada a sua conhecida susceptibilidade a tratamentos opióides. Nestes casos, é preferível iniciar o tratamento com doses baixas de morfina de libertação imediata e prescrever o *Fentanyl-ratiopharm* após a determinação da dose mais adequada.

Mudança de outros opióides

Quando se muda de opióides orais ou parenterais para o tratamento com fentanilo, a dose inicial deve ser calculada da seguinte forma:

1. Deve ser determinada a quantidade de analgésicos necessária nas últimas 24 horas.
2. A soma obtida deve ser convertida na dose de morfina oral correspondente utilizando a Tabela 1.
3. A dose de fentanilo correspondente deve ser determinada do seguinte modo:
 - a) utilizando a Tabela 2 para doentes que têm necessidade de rotação opióide (*ratio* da conversão da morfina oral para o sistema transdérmico de fentanilo 150:1)

b) utilizando a Tabela 3 para doentes estáveis que tolerem bem a terapêutica opióide (*ratio* da conversão da morfina oral para o sistema transdérmico de fentanilo 100:1)

Tabela 1: Conversão de potência equianalgésica

Todas as dosagens apresentadas na tabela são equivalentes em efeito analgésico a 10 mg de morfina parentérica.

Substância activa	Doses equianalgésicas (mg)	
	Parentérica (IM)	Oral
Morfina	10	30-40
Hidromorfona	1,5	7,5
Oxicodona	10-15	20-30
Metadona	10	20
Levorfanol	2	4
Oximorfina	1	10 (rectal)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeína	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)
Cetobemidona	10	20-30

Tabela 2: Dose inicial recomendada de fentanilo transdérmico baseada na dose diária de morfina oral (para doentes que tenham necessidade de rotação opióide)

Dose de morfina oral (mg/24 h)	Libertação de fentanilo transdérmico (microgramas/h)
< 44	12,5
45-134	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

Tabela 3: Dose inicial recomendada de fentanilo transdérmico baseada na dose diária de morfina oral (para doentes estáveis que tolerem bem a terapêutica opióide)

Dose de morfina oral (mg/24 h)	Libertação de fentanilo transdérmico (microgramas/h)
< 60	12,5

60-89	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

Através da combinação de vários sistemas transdérmicos, pode ser atingida uma taxa de liberação de fentanilo superior a 100 microgramas/h.

A avaliação inicial do efeito analgésico máximo de *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser efectuada antes do sistema ter sido utilizado durante um período de 24 horas. Este facto deve-se ao aumento gradual das concentrações séricas de fentanilo durante as primeiras 24 horas após a aplicação do sistema. Nas primeiras 12 horas após a mudança para *Fentanyl-ratiopharm* o doente continua a receber o analgésico anterior com a dosagem prévia; durante as 12 horas seguintes esse analgésico é administrado de acordo com a necessidade.

Titulação da dose e terapia de manutenção

O sistema deve ser substituído a cada 72 horas. A dose deve ser titulada individualmente até ser atingida a eficácia analgésica. Nos doentes que sentem uma diminuição notória no período de 48-72 horas após a aplicação, pode ser necessária a substituição do fentanilo após 48 horas.

Estão disponíveis sistemas com uma taxa de liberação de 12,5 microgramas/hora que são adequados para titulação da dose na zona inferior de dosagem. Caso a analgesia seja insuficiente no final do período de aplicação inicial, a dose pode ser aumentada após 3 dias, até se obter o efeito desejado para cada doente. O ajuste de dose adicional deve ser, normalmente, realizado em incrementos de 25 microgramas/hora, embora devam ser tidos em consideração as exigências analgésicas suplementares e o estado de dor do doente.

Os doentes podem necessitar de doses suplementares periódicas de um analgésico de acção rápida para dor súbita. Devem ser considerados métodos alternativos ou adicionais de analgesia, ou administração alternativa de opióides, quando a dose de *Fentanyl-ratiopharm* excede os 300 microgramas/hora.

Têm sido notificados sintomas de privação quando se muda de tratamento de longa duração com morfina para fentanilo transdérmico apesar da eficácia analgésica adequada. No caso de sintomas de abstinência é recomendado tratar esses sintomas com doses baixas de morfina de acção rápida.

Mudança ou interrupção da terapia

Caso seja necessária a interrupção da terapia, qualquer substituição por outros opióides deve ser gradual, iniciando com uma dose baixa e aumentando lentamente. Isto deve-se ao facto dos níveis de fentanilo diminuírem gradualmente após a remoção do sistema; demora pelo menos 17 horas para que a concentração sérica de fentanilo diminua 50 %. Como regra geral, a interrupção de analgesia opioíde deve ser gradual para prevenir sintomas de privação (náusea, vômitos, diarreia, ansiedade e tremor muscular). A Tabela 2 e 3 não deve ser utilizada para mudar de fentanilo transdérmico para um tratamento com morfina.

Modo de administração

Imediatamente após a remoção da embalagem e do revestimento de liberação, o sistema transdérmico é aplicado numa área da pele sem pêlos, na parte superior do corpo (peito, costas, braço). Para a remoção do pêlo devem ser utilizadas tesouras em vez de lâminas.

Antes da aplicação, a pele deve ser cuidadosamente lavada com água limpa (sem agentes de limpeza) e totalmente seca. Em seguida, o sistema transdérmico é aplicado fazendo uma ligeira pressão com a

palma da mão durante aproximadamente 30 segundos. A área da pele onde se aplica o sistema não deve apresentar microlesões (por exemplo, devidas a irradiação ou depilação) nem irritação cutânea. Dado que o sistema transdérmico está protegido por uma película de cobertura à prova de água, também pode ser utilizado durante o duche.

Ocasionalmente, pode ser necessária uma aderência adicional para o sistema.

No caso de serem realizados aumentos progressivos da dose, a área de superfície activa necessária pode atingir um ponto a partir do qual deixa de ser possível realizar mais aumentos.

Duração da administração

O sistema deve ser substituído após 72 horas. Caso seja necessária uma substituição mais cedo em casos individuais, nunca se deve realizar uma substituição antes de terem decorrido 48 horas, de contrário pode ocorrer uma subida na média das concentrações de fentanilo. Deve ser seleccionada uma nova área de pele para cada aplicação. Deve passar um período de 7 dias antes de aplicar um novo sistema sobre a mesma área de pele. O efeito analgésico pode persistir durante algum tempo após a remoção do sistema transdérmico.

Caso permaneçam na pele resíduos do sistema transdérmico após a remoção, podem ser limpos usando bastante água e sabão. Não devem ser utilizados álcool ou outros solventes para limpeza, já que podem penetrar na pele devido ao efeito do sistema.

População pediátrica

A experiência em crianças com idade inferior a 12 anos é limitada. *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser utilizado nesta população.

Utilização em doentes idosos

Os idosos devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário (ver secções 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática e renal

Os doentes com insuficiência hepática ou renal devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Dor aguda ou pós operatória, dado que a titulação da dose não é possível durante a utilização de curto prazo.
- Insuficiência grave do sistema nervoso central.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O medicamento só deve ser utilizado como parte de um tratamento integrado da dor, nos casos em que o doente se encontra adequadamente avaliado em termos médicos, sociais e psicológicos.

O tratamento com *Fentanyl-ratiopharm* só deve ser iniciado por um médico experiente familiarizado com a farmacocinética dos sistemas transdérmicos de fentanilo e com o risco para hipoventilação grave.

Após o surgimento de uma reacção adversa grave, o doente deve ser monitorizado durante 24 horas após a remoção do sistema transdérmico devido à semivida do fentanilo (ver secção 5.2).

Em dor crónica de origem não cancerígena, poderá ser preferível iniciar o tratamento com opióides fortes de liberação imediata (ex: morfina) e prescrever o sistema transdérmico de fentanilo após determinação da eficácia e da dose máxima do opióide forte.

O sistema transdérmico não deve ser cortado dado que não existe informação disponível sobre a qualidade, eficácia e segurança de sistemas divididos dessa forma.

Caso sejam necessárias doses superiores ao equivalente a 500 mg de morfina, é recomendada uma reavaliação da terapia opióide.

As reacções adversas mais frequentes após administração de doses habituais são sonolência, confusão, náusea, vômitos e obstipação. Os primeiros são transitórios e a respectiva causa deve ser investigada caso o sintoma persista. Pelo contrário, a obstipação não desaparece se o tratamento continuar. Todos estes efeitos são esperados e devem, por isso, ser antecipados para optimizar o tratamento, particularmente a obstipação. Frequentemente, pode ser necessário um tratamento correctivo (ver secção 4.8).

O uso concomitante de buprenorfina, nalbufina e pentazocina não é recomendado (ver também secção 4.5).

Dor súbita

Os estudos demonstraram que quase todos os doentes, apesar do tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, necessitam de um tratamento suplementar com medicamentos potentes de acção rápida para tratar a dor súbita.

Depressão respiratória

Como com todos os opióides potentes alguns doentes podem sentir depressão respiratória com o *Fentanyl-ratiopharm*, e os doentes devem ser observados para este efeito. A depressão respiratória pode persistir para além da remoção do sistema. A incidência de depressão respiratória aumenta à medida que se aumenta a dose de fentanilo. As substâncias activas no SNC podem piorar a depressão respiratória (ver secção 4.5).

Em doentes com depressão respiratória existente, o fentanilo só deve ser utilizado com precaução e numa dose baixa.

Doença pulmonar crónica

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou outras doenças pulmonares, o fentanilo pode provocar reacções adversas mais graves, nestes doentes os opióides podem diminuir o impulso respiratório e aumentar a resistência das vias aéreas.

Dependência de drogas

A tolerância e a dependência física e psicológica podem desenvolver-se com a administração repetida de opióides, mas são raras no tratamento da dor relacionada com o cancro.

Aumento da pressão intracraniana

Fentanyl-ratiopharm deve ser usado com precaução em doentes especialmente susceptíveis a efeitos intracranianos de retenção de CO₂ tais como os que evidenciam aumento da pressão intracraniana, consciência debilitada ou coma.

Doença cardíaca

Os opióides podem provocar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolémia. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com hipotensão e/ou doentes com hipovolémia. O fentanilo pode provocar bradicardia. *Fentanyl-ratiopharm* deve ser administrado com precaução a doentes com bradiarritmias.

Insuficiência da função hepática

O fentanilo é metabolizado no fígado em metabolitos inactivos, por essa razão doentes com doença hepática podem apresentar um atraso na eliminação. Doentes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário.

Insuficiência renal

Menos de 10 % de fentanilo são excretados inalterados pelos rins, e ao contrário da morfina, não existem metabolitos activos conhecidos eliminados pelos rins. Dados obtidos com fentanilo intravenoso em doentes com insuficiência renal sugerem que o volume de distribuição do fentanilo pode ser alterado por diálise. Este facto pode afectar as concentrações séricas. Caso doentes com

insuficiência renal recebam fentanilo transdérmico devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade pelo fentanilo e a dose reduzida se necessário.

Doentes com febre/calor externo

Aumentos significativos da temperatura corporal podem potencialmente aumentar a taxa de absorção do fentanilo. Assim, os doentes que apresentem febre devem ser monitorizados para reacções adversas por opióides. O local de aplicação do sistema não deve ser exposto ao calor de fontes caloríficas externas, por exemplo sauna.

Doentes idosos

Dados de estudos intravenosos com fentanilo sugerem que os doentes idosos podem apresentar uma redução da depuração e uma semivida prolongada. Para além disso, os doentes idosos podem ser mais sensíveis à substância activa que os doentes mais jovens. Contudo, estudos com sistema transdérmico de fentanilo em doentes idosos apresentaram uma farmacocinética do fentanilo que não diferia significativamente da dos doentes jovens embora as concentrações séricas tendessem a ser superiores. Os doentes idosos ou caquéticos devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário.

Doentes pediátricos

Devido à experiência limitada em crianças com idade inferior a 12 anos, *Fentanyl-ratiopharm* só deve ser utilizado, neste grupo etário, após ponderação cuidada sobre a relação risco/benefício.

Aleitamento

Como o fentanilo é excretado no leite materno, o aleitamento deverá ser descontinuado durante o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm* (ver também secção 4.6).

Doentes com miastenia gravis

Podem ocorrer reacções (mio)clónicas não epilépticas. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com miastenia gravis.

Interacções

Combinações com derivados do ácido barbitúrico, buprenorfina,, nalbufina e pentazocina devem ser geralmente evitadas (ver secção 4.5).

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A utilização concomitante de derivados do ácido barbitúrico deve ser evitada, já que o efeito depressor respiratório do fentanilo pode ser aumentado.

O uso concomitante de buprenorfina,, nalbufina e pentazocina não é recomendado. Estes têm uma elevada afinidade para os receptores opióides com actividade intrínseca relativamente baixa, antagonizando assim o efeito analgésico do fentanilo e podendo originar sintomas de provação em doentes dependentes dos opióides (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de outros depressores do SNC pode produzir efeitos depressores cumulativos e podem ocorrer hipoventilação, hipotensão, bem como sedação profunda ou coma. Os depressores do SNC acima mencionados incluem:

- opióides
- ansiolíticos e tranquilizantes
- hipnóticos
- anestésicos gerais
- fenotiazinas
- relaxantes musculares
- anti-histamínicos sedativos
- bebidas alcoólicas

Por isso, a utilização concomitante de qualquer dos medicamentos e substâncias activas acima mencionados exigem observação do doente.

Os inibidores da MAO (monoamino-oxidase) têm sido relacionados com um aumento do efeito dos analgésicos narcóticos, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca. Por esta razão, o fentanilo não deve ser utilizado no prazo de 14 dias após a interrupção do tratamento com inibidores da MAO.

O fentanilo, uma substância activa com uma depuração elevada, é rápida e extensivamente metabolizado principalmente pela CYP3A4.

O itraconazol (um potente inibidor da CYP3A4) doseado a 200 mg/dia administrado oralmente durante quatro dias não apresentou efeito significativo sobre a farmacocinética do fentanilo intravenoso. Foram, no entanto, observados, em sujeitos individuais, aumentos das concentrações plasmáticas. A administração oral de ritonavir (um dos mais potentes inibidores da CYP3A4) reduziu a depuração do fentanilo intravenoso em dois terços e duplicou a semivida. A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, ritonavir) com fentanilo administrado por via transdérmica pode provocar um aumento das concentrações plasmáticas de fentanilo. Isto pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como as reacções adversas, que podem provocar depressão respiratória grave. Nesses casos, é aconselhado um aumento dos cuidados e da observação do doente. A utilização combinada de ritonavir ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com fentanilo transdérmico não é recomendada, a não ser que o doente seja cuidadosamente observado.

4.6 Gravidez e aleitamento

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

O tratamento de longo prazo durante a gravidez pode provocar sintomas de abstinência no recém-nascido.

É aconselhado não utilizar fentanilo durante o trabalho de parto e o parto (incluindo cesariana) já que o fentanilo passa a placenta e pode provocar depressão respiratória no recém-nascido.

O fentanilo é excretado no leite materno e pode provocar sedação e depressão respiratória no lactente. O aleitamento deve por isso ser descontinuado durante o tratamento e pelo menos durante 72 horas após a remoção de *Fentanyl-ratiopharm* (ver também secção 4.4)..

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de *Fentanyl-ratiopharm* tem efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Isto é expectável sobretudo no início do tratamento, aquando da alteração de dosagem e também em relacionado com álcool ou tranquilizantes. Os doentes estabilizados com uma dada dosagem específica não apresentam necessariamente restrições. Por estas razões, os doentes devem consultar o médico para saberem se é permitido conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$)

O efeito indesejável mais grave do fentanilo é a depressão respiratória

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia, bradicardia.

Raros: arritmia.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias, tonturas.

Pouco frequentes: tremor, parestesia, distúrbio do discurso.
Muito raros: ataxia, convulsões (incluindo crises clónicas e de grande mal).

Afecções oculares

Muito raros: ambliopia.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia, hipoventilação.
Muito raros: depressão respiratória, apneia.

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náusea, vômitos, obstipação.
Frequentes: xerostomia, dispepsia.
Pouco frequentes: diarreia.
Raros: soluços.
Muito raros: flatulência dolorosa, íleo.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: retenção urinária.
Muito raros: cistalgia, oligúria.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: sudação, prurido.
Frequentes: reacções cutâneas no local de aplicação.
Pouco frequentes: exantema, eritema.
As erupções cutâneas, o eritema e o prurido desaparecem habitualmente no espaço de um dia após a remoção do sistema.

Vasculopatias

Pouco frequentes: hipertensão, hipotensão.
Raros: vasodilatação.

Perturbações gerais e do local da administração

Raros: edema, sensação de frio.

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: anafilaxia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: sonolência.
Frequentes: sedação, nervosismo, perda de apetite.
Pouco frequentes: euforia, amnésia, insónia, alucinações, agitação.
Muito raros: ideias delirantes, estados de excitação, astenia, depressão, ansiedade, confusão, disfunção sexual, sintomas de abstinência.

Outros efeitos indesejáveis

Não conhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis): A utilização prolongada de fentanilo pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência física e psicológica. Após a mudança de analgésicos opióides anteriormente prescritos para *Fentanyl-ratiopharm* ou após uma interrupção abrupta da terapia, os doentes podem apresentar sintomas de privação dos opióides (por exemplo, náusea, vômitos, diarreia, ansiedade e tremores).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas da sobredosagem com fentanilo são uma extensão das suas ações farmacológicas, por exemplo, letargia, coma, depressão respiratória com respiração de Cheyne-Stokes e/ou cianose. Outros

sintomas podem ser hipotermia, diminuição do tônus muscular, bradicardia, hipotensão. Sinais de toxicidade são sedação profunda, ataxia, miose, convulsões e depressão respiratória, que constitui o principal sintoma.

Tratamento

Para controlo da depressão respiratória devem ser iniciadas de imediato contramedidas, incluindo a remoção do sistema e a estimulação física e verbal do doente. Estas acções podem ser seguidas pela administração de um antagonista opióide específico como a naloxona.

Uma dose inicial de 0,4-2 mg de cloridrato de naloxona IV. é recomendada para adultos. Caso necessário, uma dose semelhante pode ser administrada a cada 2 ou 3 minutos, ou ser administrada sob a forma de uma infusão contínua de solução para injecção de 2 mg em 500 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de solução em glicose 50 mg/ml (5 %). A taxa de infusão deve ser ajustada de acordo com as anteriores injecções de *bólus* e a resposta individual do doente. Caso seja impossível a administração intravenosa, o cloridrato de naloxona também poder ser administrado por via intramuscular ou subcutânea. Após a administração intramuscular ou subcutânea o início da acção será mais lento quando comparado com a administração intravenosa. A administração intramuscular produz um efeito mais prolongado do que a administração intravenosa. A depressão respiratória devida a sobredosagem pode persistir mais tempo do que o efeito do antagonista opióide. A inversão do efeito narcótico pode provocar dor aguda e libertação de catecolaminas. É importante o tratamento numa unidade de cuidados intensivos se a condição clínica do doente assim o exigir. Caso ocorra hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada a hipovolémia, e a condição deve ser controlada com terapia com fluido parenteral adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: opióides; Derivados da fenilpiperidina, código ATC: N02AB03

O fentanilo é um analgésico opióide que interage predominantemente com o receptor μ . Os seus efeitos terapêuticos principais são a analgesia e a sedação. As concentrações séricas de fentanilo que provocam um efeito analgésico mínimo em doentes pela primeira vez a tomarem opióides variam entre 0,3 - 1,5 ng/ml; observa-se um aumento da incidência de reacções adversas quando os níveis séricos ultrapassam 2 ng/ml.

Tanto a concentração mínima eficaz de fentanilo como a concentração que provoca reacções adversas aumentam com o desenvolvimento do aumento da tolerância. A tendência para desenvolver tolerância varia consideravelmente entre indivíduos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de *Fentanyl-ratiopharm*, o fentanilo é absorvido continuamente através da pele durante um período de 72 horas. Devido à matriz do polímero e à difusão do fentanilo através das camadas cutâneas, a taxa de libertação mantém-se relativamente constante.

Absorção

Após a primeira aplicação de *Fentanyl-ratiopharm*, as concentrações séricas de fentanilo aumentam gradualmente, geralmente atingindo um patamar após 12 a 14 horas, e permanecendo relativamente constantes durante o tempo remanescente das 72 horas do período de aplicação. As concentrações séricas de fentanilo atingidas dependem da dimensão do sistema transdérmico de fentanilo. De uma forma geral, aquando da segunda aplicação de 72 horas, é atingida uma concentração sérica em estado estacionário que é mantida durante as aplicações subsequentes de um sistema da mesma dimensão.

Distribuição

A ligação do fentanilo às proteínas plasmáticas é de 84 %.

Biotransformação

O fentanilo é principalmente metabolizado no fígado via a CYP3A4. O principal metabolito, norfentanilo, é inativo.

Eliminação

Quando se descontinua o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, as concentrações séricas de fentanilo diminuem gradualmente, caindo aproximadamente 50 % em 13-22 horas em adultos ou 22-25 horas em crianças, respectivamente. A absorção contínua do fentanilo pela pele é responsável por uma redução mais lenta da concentração plasmática do que a observada após uma infusão intravenosa.

Cerca de 75 % de fentanilo são excretados na urina, maioritariamente como metabolitos, com menos de 10 % na forma de substância activa inalterada. Cerca de 9 % da dose é recuperada nas fezes, principalmente como metabolitos.

Farmacocinética em grupos especiais

Os doentes idosos e debilitados podem apresentar uma depuração reduzida do fentanilo conduzindo a uma semivida terminal prolongada. Em doentes com insuficiência renal ou hepática, a depuração do fentanilo pode ser alterada devido às alterações nas proteínas plasmáticas e na depuração de metabolitos, provocando um aumento das concentrações séricas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os estudos animais demonstraram uma redução de fertilidade e um aumento da mortalidade em fetos de ratos. No entanto, não foram demonstrados efeitos teratogénicos.

Não foram realizados estudos de longo termo sobre a carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Camada adesiva

Camada adesiva de poliacrilato

Película de cobertura

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Camada de libertação

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada sistema transdérmico é embalado numa saqueta individual. A folha do Compósito é composta pelas seguintes camadas do exterior para o interior: papel Kraft revestido, folha de polietileno de baixa densidade, folha de alumínio, Surlyn (copolímero de ácido metacrílico-etileno termoplástico).

Uma embalagem contém 3, 5, 10 ou 20 sistemas transdérmicos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Mesmo após a utilização, permanecem nos sistemas transdérmicos grandes quantidades de fentanilo. Os sistemas transdérmicos usados devem ser dobrados com as superfícies adesivas viradas para dentro e eliminados de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregues na farmácia. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais ou entregue na farmácia.

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada sistema liberta 100 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 30 cm² contém 16,5 mg de fentanilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema transdérmico

Sistema transparente e incolor com gravação a azul na folha posterior: “fentanilo 100 µg/h”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento está indicado no tratamento da dor crónica grave que só pode ser adequadamente controlada com analgésicos opióides.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia é individual e baseada nos antecedentes com opióides do doente, tendo em consideração:

- o possível desenvolvimento de tolerância,
- a condição geral actual, o estado médico do doente, e
- o grau de gravidade do distúrbio.

A dose necessária de fentanilo é ajustada individualmente e deve ser controlada regularmente após cada administração.

Doentes a receberem tratamento opióide pela primeira vez

Encontram-se disponíveis sistemas com uma taxa de libertação de 12,5 microgramas/hora que devem ser utilizados para a dosagem inicial. Em doentes muito idosos ou muito enfraquecidos, não é recomendado iniciar um tratamento opióide com *Fentanyl-ratiopharm*, dada a sua conhecida susceptibilidade a tratamentos opióides. Nestes casos, é preferível iniciar o tratamento com doses baixas de morfina de libertação imediata e prescrever o *Fentanyl-ratiopharm* após a determinação da dose mais adequada.

Mudança de outros opióides

Quando se muda de opióides orais ou parenterais para o tratamento com fentanilo, a dose inicial deve ser calculada da seguinte forma:

1. Deve ser determinada a quantidade de analgésicos necessária nas últimas 24 horas.
2. A soma obtida deve ser convertida na dose de morfina oral correspondente utilizando a Tabela 1.
3. A dose de fentanilo correspondente deve ser determinada do seguinte modo:
 - a) utilizando a Tabela 2 para doentes que têm necessidade de rotação opióide (*ratio* da conversão da morfina oral para o sistema transdérmico de fentanilo 150:1)

b) utilizando a Tabela 3 para doentes estáveis que tolerem bem a terapêutica opióide (*ratio* da conversão da morfina oral para o sistema transdérmico de fentanilo 100:1)

Tabela 1: Conversão de potência equianalgésica

Todas as dosagens apresentadas na tabela são equivalentes em efeito analgésico a 10 mg de morfina parentérica.

Substância activa	Doses equianalgésicas (mg)	
	Parentérica (IM)	Oral
Morfina	10	30-40
Hidromorfona	1,5	7,5
Oxicodona	10-15	20-30
Metadona	10	20
Levorfanol	2	4
Oximorfina	1	10 (rectal)
Diamorfina	5	60
Petidina	75	-
Codeína	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)
Cetobemidona	10	20-30

Tabela 2: Dose inicial recomendada de fentanilo transdérmico baseada na dose diária de morfina oral (para doentes que tenham necessidade de rotação opióide)

Dose de morfina oral (mg/24 h)	Libertação de fentanilo transdérmico (microgramas/h)
< 44	12,5
45-134	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

Tabela 3: Dose inicial recomendada de fentanilo transdérmico baseada na dose diária de morfina oral (para doentes estáveis que tolerem bem a terapêutica opióide)

Dose de morfina oral (mg/24 h)	Libertação de fentanilo transdérmico (microgramas/h)
< 60	12,5

60-89	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

Através da combinação de vários sistemas transdérmicos, pode ser atingida uma taxa de liberação de fentanilo superior a 100 microgramas/h.

A avaliação inicial do efeito analgésico máximo de *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser efectuada antes do sistema ter sido utilizado durante um período de 24 horas. Este facto deve-se ao aumento gradual das concentrações séricas de fentanilo durante as primeiras 24 horas após a aplicação do sistema. Nas primeiras 12 horas após a mudança para *Fentanyl-ratiopharm* o doente continua a receber o analgésico anterior com a dosagem prévia; durante as 12 horas seguintes esse analgésico é administrado de acordo com a necessidade.

Titulação da dose e terapia de manutenção

O sistema deve ser substituído a cada 72 horas. A dose deve ser titulada individualmente até ser atingida a eficácia analgésica. Nos doentes que sentem uma diminuição notória no período de 48-72 horas após a aplicação, pode ser necessária a substituição do fentanilo após 48 horas.

Estão disponíveis sistemas com uma taxa de liberação de 12,5 microgramas/hora que são adequados para titulação da dose na zona inferior de dosagem. Caso a analgesia seja insuficiente no final do período de aplicação inicial, a dose pode ser aumentada após 3 dias, até se obter o efeito desejado para cada doente. O ajuste de dose adicional deve ser, normalmente, realizado em incrementos de 25 microgramas/hora, embora devam ser tidos em consideração as exigências analgésicas suplementares e o estado de dor do doente.

Os doentes podem necessitar de doses suplementares periódicas de um analgésico de acção rápida para dor súbita. Devem ser considerados métodos alternativos ou adicionais de analgesia, ou administração alternativa de opióides, quando a dose de *Fentanyl-ratiopharm* excede os 300 microgramas/hora.

Têm sido notificados sintomas de privação quando se muda de tratamento de longa duração com morfina para fentanilo transdérmico apesar da eficácia analgésica adequada. No caso de sintomas de abstinência é recomendado tratar esses sintomas com doses baixas de morfina de acção rápida.

Mudança ou interrupção da terapia

Caso seja necessária a interrupção da terapia, qualquer substituição por outros opióides deve ser gradual, iniciando com uma dose baixa e aumentando lentamente. Isto deve-se ao facto dos níveis de fentanilo diminuírem gradualmente após a remoção do sistema; demora pelo menos 17 horas para que a concentração sérica de fentanilo diminua 50 %. Como regra geral, a interrupção de analgesia opioíde deve ser gradual para prevenir sintomas de privação (náusea, vômitos, diarreia, ansiedade e tremor muscular). A Tabela 2 e 3 não deve ser utilizada para mudar de fentanilo transdérmico para um tratamento com morfina.

Modo de administração

Imediatamente após a remoção da embalagem e do revestimento de liberação, o sistema transdérmico é aplicado numa área da pele sem pêlos, na parte superior do corpo (peito, costas, braço). Para a remoção do pêlo devem ser utilizadas tesouras em vez de lâminas.

Antes da aplicação, a pele deve ser cuidadosamente lavada com água limpa (sem agentes de limpeza) e totalmente seca. Em seguida, o sistema transdérmico é aplicado fazendo uma ligeira pressão com a

palma da mão durante aproximadamente 30 segundos. A área da pele onde se aplica o sistema não deve apresentar microlesões (por exemplo, devidas a irradiação ou depilação) nem irritação cutânea. Dado que o sistema transdérmico está protegido por uma película de cobertura à prova de água, também pode ser utilizado durante o duche.

Ocasionalmente, pode ser necessária uma aderência adicional para o sistema.

No caso de serem realizados aumentos progressivos da dose, a área de superfície activa necessária pode atingir um ponto a partir do qual deixa de ser possível realizar mais aumentos.

Duração da administração

O sistema deve ser substituído após 72 horas. Caso seja necessária uma substituição mais cedo em casos individuais, nunca se deve realizar uma substituição antes de terem decorrido 48 horas, de contrário pode ocorrer uma subida na média das concentrações de fentanilo. Deve ser seleccionada uma nova área de pele para cada aplicação. Deve passar um período de 7 dias antes de aplicar um novo sistema sobre a mesma área de pele. O efeito analgésico pode persistir durante algum tempo após a remoção do sistema transdérmico.

Caso permaneçam na pele resíduos do sistema transdérmico após a remoção, podem ser limpos usando bastante água e sabão. Não devem ser utilizados álcool ou outros solventes para limpeza, já que podem penetrar na pele devido ao efeito do sistema.

População pediátrica

A experiência em crianças com idade inferior a 12 anos é limitada. *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser utilizado nesta população.

Utilização em doentes idosos

Os idosos devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário (ver secções 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática e renal

Os doentes com insuficiência hepática ou renal devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Dor aguda ou pós operatória, dado que a titulação da dose não é possível durante a utilização de curto prazo.
- Insuficiência grave do sistema nervoso central.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O medicamento só deve ser utilizado como parte de um tratamento integrado da dor, nos casos em que o doente se encontra adequadamente avaliado em termos médicos, sociais e psicológicos.

O tratamento com *Fentanyl-ratiopharm* só deve ser iniciado por um médico experiente familiarizado com a farmacocinética dos sistemas transdérmicos de fentanilo e com o risco para hipoventilação grave.

Após o surgimento de uma reacção adversa grave, o doente deve ser monitorizado durante 24 horas após a remoção do sistema transdérmico devido à semivida do fentanilo (ver secção 5.2).

Em dor crónica de origem não cancerígena, poderá ser preferível iniciar o tratamento com opióides fortes de liberação imediata (ex: morfina) e prescrever o sistema transdérmico de fentanilo após determinação da eficácia e da dose máxima do opióide forte.

O sistema transdérmico não deve ser cortado dado que não existe informação disponível sobre a qualidade, eficácia e segurança de sistemas divididos dessa forma.

Caso sejam necessárias doses superiores ao equivalente a 500 mg de morfina, é recomendada uma reavaliação da terapia opióide.

As reacções adversas mais frequentes após administração de doses habituais são sonolência, confusão, náusea, vômitos e obstipação. Os primeiros são transitórios e a respectiva causa deve ser investigada caso o sintoma persista. Pelo contrário, a obstipação não desaparece se o tratamento continuar. Todos estes efeitos são esperados e devem, por isso, ser antecipados para optimizar o tratamento, particularmente a obstipação. Frequentemente, pode ser necessário um tratamento correctivo (ver secção 4.8).

O uso concomitante de buprenorfina, nalbufina e pentazocina não é recomendado (ver também secção 4.5).

Dor súbita

Os estudos demonstraram que quase todos os doentes, apesar do tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, necessitam de um tratamento suplementar com medicamentos potentes de acção rápida para tratar a dor súbita.

Depressão respiratória

Como com todos os opióides potentes alguns doentes podem sentir depressão respiratória com o *Fentanyl-ratiopharm*, e os doentes devem ser observados para este efeito. A depressão respiratória pode persistir para além da remoção do sistema. A incidência de depressão respiratória aumenta à medida que se aumenta a dose de fentanilo. As substâncias activas no SNC podem piorar a depressão respiratória (ver secção 4.5).

Em doentes com depressão respiratória existente, o fentanilo só deve ser utilizado com precaução e numa dose baixa.

Doença pulmonar crónica

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou outras doenças pulmonares, o fentanilo pode provocar reacções adversas mais graves, nestes doentes os opióides podem diminuir o impulso respiratório e aumentar a resistência das vias aéreas.

Dependência de drogas

A tolerância e a dependência física e psicológica podem desenvolver-se com a administração repetida de opióides, mas são raras no tratamento da dor relacionada com o cancro.

Aumento da pressão intracraniana

Fentanyl-ratiopharm deve ser usado com precaução em doentes especialmente susceptíveis a efeitos intracranianos de retenção de CO₂ tais como os que evidenciam aumento da pressão intracraniana, consciência debilitada ou coma.

Doença cardíaca

Os opióides podem provocar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolémia. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com hipotensão e/ou doentes com hipovolémia. O fentanilo pode provocar bradicardia. *Fentanyl-ratiopharm* deve ser administrado com precaução a doentes com bradiarritmias.

Insuficiência da função hepática

O fentanilo é metabolizado no fígado em metabolitos inactivos, por essa razão doentes com doença hepática podem apresentar um atraso na eliminação. Doentes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário.

Insuficiência renal

Menos de 10 % de fentanilo são excretados inalterados pelos rins, e ao contrário da morfina, não existem metabolitos activos conhecidos eliminados pelos rins. Dados obtidos com fentanilo intravenoso em doentes com insuficiência renal sugerem que o volume de distribuição do fentanilo pode ser alterado por diálise. Este facto pode afectar as concentrações séricas. Caso doentes com

insuficiência renal recebam fentanilo transdérmico devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade pelo fentanilo e a dose reduzida se necessário.

Doentes com febre/calor externo

Aumentos significativos da temperatura corporal podem potencialmente aumentar a taxa de absorção do fentanilo. Assim, os doentes que apresentem febre devem ser monitorizados para reacções adversas por opióides. O local de aplicação do sistema não deve ser exposto ao calor de fontes caloríficas externas, por exemplo sauna.

Doentes idosos

Dados de estudos intravenosos com fentanilo sugerem que os doentes idosos podem apresentar uma redução da depuração e uma semivida prolongada. Para além disso, os doentes idosos podem ser mais sensíveis à substância activa que os doentes mais jovens. Contudo, estudos com sistema transdérmico de fentanilo em doentes idosos apresentaram uma farmacocinética do fentanilo que não diferia significativamente da dos doentes jovens embora as concentrações séricas tendessem a ser superiores. Os doentes idosos ou caquéticos devem ser cuidadosamente observados e a dose reduzida se necessário.

Doentes pediátricos

Devido à experiência limitada em crianças com idade inferior a 12 anos, *Fentanyl-ratiopharm* só deve ser utilizado, neste grupo etário, após ponderação cuidada sobre a relação risco/benefício.

Aleitamento

Como o fentanilo é excretado no leite materno, o aleitamento deverá ser descontinuado durante o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm* (ver também secção 4.6).

Doentes com miastenia gravis

Podem ocorrer reacções (mio)clónicas não epilépticas. Deve ser tomada precaução no tratamento de doentes com miastenia gravis.

Interacções

Combinações com derivados do ácido barbitúrico, buprenorfina,, nalbufina e pentazocina devem ser geralmente evitadas (ver secção 4.5).

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A utilização concomitante de derivados do ácido barbitúrico deve ser evitada, já que o efeito depressor respiratório do fentanilo pode ser aumentado.

O uso concomitante de buprenorfina,, nalbufina e pentazocina não é recomendado. Estes têm uma elevada afinidade para os receptores opióides com actividade intrínseca relativamente baixa, antagonizando assim o efeito analgésico do fentanilo e podendo originar sintomas de provação em doentes dependentes dos opióides (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de outros depressores do SNC pode produzir efeitos depressores cumulativos e podem ocorrer hipoventilação, hipotensão, bem como sedação profunda ou coma. Os depressores do SNC acima mencionados incluem:

- opióides
- ansiolíticos e tranquilizantes
- hipnóticos
- anestésicos gerais
- fenotiazinas
- relaxantes musculares
- anti-histamínicos sedativos
- bebidas alcoólicas

Por isso, a utilização concomitante de qualquer dos medicamentos e substâncias activas acima mencionados exigem observação do doente.

Os inibidores da MAO (monoamino-oxidase) têm sido relacionados com um aumento do efeito dos analgésicos narcóticos, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca. Por esta razão, o fentanilo não deve ser utilizado no prazo de 14 dias após a interrupção do tratamento com inibidores da MAO.

O fentanilo, uma substância activa com uma depuração elevada, é rápida e extensivamente metabolizado principalmente pela CYP3A4.

O itraconazol (um potente inibidor da CYP3A4) doseado a 200 mg/dia administrado oralmente durante quatro dias não apresentou efeito significativo sobre a farmacocinética do fentanilo intravenoso. Foram, no entanto, observados, em sujeitos individuais, aumentos das concentrações plasmáticas. A administração oral de ritonavir (um dos mais potentes inibidores da CYP3A4) reduziu a depuração do fentanilo intravenoso em dois terços e duplicou a semivida. A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, ritonavir) com fentanilo administrado por via transdérmica pode provocar um aumento das concentrações plasmáticas de fentanilo. Isto pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como as reacções adversas, que podem provocar depressão respiratória grave. Nesses casos, é aconselhado um aumento dos cuidados e da observação do doente. A utilização combinada de ritonavir ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com fentanilo transdérmico não é recomendada, a não ser que o doente seja cuidadosamente observado.

4.6 Gravidez e aleitamento

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

O tratamento de longo prazo durante a gravidez pode provocar sintomas de abstinência no recém-nascido.

É aconselhado não utilizar fentanilo durante o trabalho de parto e o parto (incluindo cesariana) já que o fentanilo passa a placenta e pode provocar depressão respiratória no recém-nascido.

O fentanilo é excretado no leite materno e pode provocar sedação e depressão respiratória no lactente. O aleitamento deve por isso ser descontinuado durante o tratamento e pelo menos durante 72 horas após a remoção de *Fentanyl-ratiopharm* (ver também secção 4.4)..

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de *Fentanyl-ratiopharm* tem efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Isto é expectável sobretudo no início do tratamento, aquando da alteração de dosagem e também em relacionado com álcool ou tranquilizantes. Os doentes estabilizados com uma dada dosagem específica não apresentam necessariamente restrições. Por estas razões, os doentes devem consultar o médico para saberem se é permitido conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$)

O efeito indesejável mais grave do fentanilo é a depressão respiratória

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia, bradicardia.

Raros: arritmia.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias, tonturas.

Pouco frequentes: tremor, parestesia, distúrbio do discurso.
Muito raros: ataxia, convulsões (incluindo crises clónicas e de grande mal).

Afecções oculares

Muito raros: ambliopia.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia, hipoventilação.
Muito raros: depressão respiratória, apneia.

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náusea, vômitos, obstipação.
Frequentes: xerostomia, dispepsia.
Pouco frequentes: diarreia.
Raros: soluços.
Muito raros: flatulência dolorosa, íleo.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: retenção urinária.
Muito raros: cistalgia, oligúria.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: sudação, prurido.
Frequentes: reacções cutâneas no local de aplicação.
Pouco frequentes: exantema, eritema.
As erupções cutâneas, o eritema e o prurido desaparecem habitualmente no espaço de um dia após a remoção do sistema.

Vasculopatias

Pouco frequentes: hipertensão, hipotensão.
Raros: vasodilatação.

Perturbações gerais e do local da administração

Raros: edema, sensação de frio.

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: anafilaxia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: sonolência.
Frequentes: sedação, nervosismo, perda de apetite.
Pouco frequentes: euforia, amnésia, insónia, alucinações, agitação.
Muito raros: ideias delirantes, estados de excitação, astenia, depressão, ansiedade, confusão, disfunção sexual, sintomas de abstinência.

Outros efeitos indesejáveis

Não conhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis): A utilização prolongada de fentanilo pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência física e psicológica. Após a mudança de analgésicos opióides anteriormente prescritos para *Fentanyl-ratiopharm* ou após uma interrupção abrupta da terapia, os doentes podem apresentar sintomas de privação dos opióides (por exemplo, náusea, vômitos, diarreia, ansiedade e tremores).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas da sobredosagem com fentanilo são uma extensão das suas ações farmacológicas, por exemplo, letargia, coma, depressão respiratória com respiração de Cheyne-Stokes e/ou cianose. Outros

sintomas podem ser hipotermia, diminuição do tônus muscular, bradicardia, hipotensão. Sinais de toxicidade são sedação profunda, ataxia, miose, convulsões e depressão respiratória, que constitui o principal sintoma.

Tratamento

Para controlo da depressão respiratória devem ser iniciadas de imediato contramedidas, incluindo a remoção do sistema e a estimulação física e verbal do doente. Estas acções podem ser seguidas pela administração de um antagonista opióide específico como a naloxona.

Uma dose inicial de 0,4-2 mg de cloridrato de naloxona IV. é recomendada para adultos. Caso necessário, uma dose semelhante pode ser administrada a cada 2 ou 3 minutos, ou ser administrada sob a forma de uma infusão contínua de solução para injecção de 2 mg em 500 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de solução em glicose 50 mg/ml (5 %). A taxa de infusão deve ser ajustada de acordo com as anteriores injecções de *bólus* e a resposta individual do doente. Caso seja impossível a administração intravenosa, o cloridrato de naloxona também poder ser administrado por via intramuscular ou subcutânea. Após a administração intramuscular ou subcutânea o início da acção será mais lento quando comparado com a administração intravenosa. A administração intramuscular produz um efeito mais prolongado do que a administração intravenosa. A depressão respiratória devida a sobredosagem pode persistir mais tempo do que o efeito do antagonista opióide. A inversão do efeito narcótico pode provocar dor aguda e libertação de catecolaminas. É importante o tratamento numa unidade de cuidados intensivos se a condição clínica do doente assim o exigir. Caso ocorra hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada a hipovolémia, e a condição deve ser controlada com terapia com fluido parenteral adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: opióides; Derivados da fenilpiperidina, código ATC: N02AB03

O fentanilo é um analgésico opióide que interage predominantemente com o receptor μ . Os seus efeitos terapêuticos principais são a analgesia e a sedação. As concentrações séricas de fentanilo que provocam um efeito analgésico mínimo em doentes pela primeira vez a tomarem opióides variam entre 0,3 - 1,5 ng/ml; observa-se um aumento da incidência de reacções adversas quando os níveis séricos ultrapassam 2 ng/ml.

Tanto a concentração mínima eficaz de fentanilo como a concentração que provoca reacções adversas aumentam com o desenvolvimento do aumento da tolerância. A tendência para desenvolver tolerância varia consideravelmente entre indivíduos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de *Fentanyl-ratiopharm*, o fentanilo é absorvido continuamente através da pele durante um período de 72 horas. Devido à matriz do polímero e à difusão do fentanilo através das camadas cutâneas, a taxa de libertação mantém-se relativamente constante.

Absorção

Após a primeira aplicação de *Fentanyl-ratiopharm*, as concentrações séricas de fentanilo aumentam gradualmente, geralmente atingindo um patamar após 12 a 14 horas, e permanecendo relativamente constantes durante o tempo remanescente das 72 horas do período de aplicação. As concentrações séricas de fentanilo atingidas dependem da dimensão do sistema transdérmico de fentanilo. De uma forma geral, aquando da segunda aplicação de 72 horas, é atingida uma concentração sérica em estado estacionário que é mantida durante as aplicações subsequentes de um sistema da mesma dimensão.

Distribuição

A ligação do fentanilo às proteínas plasmáticas é de 84 %.

Biotransformação

O fentanilo é principalmente metabolizado no fígado via a CYP3A4. O principal metabolito, norfentanilo, é inativo.

Eliminação

Quando se descontinua o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, as concentrações séricas de fentanilo diminuem gradualmente, caindo aproximadamente 50 % em 13-22 horas em adultos ou 22-25 horas em crianças, respectivamente. A absorção contínua do fentanilo pela pele é responsável por uma redução mais lenta da concentração plasmática do que a observada após uma infusão intravenosa.

Cerca de 75 % de fentanilo são excretados na urina, maioritariamente como metabolitos, com menos de 10 % na forma de substância activa inalterada. Cerca de 9 % da dose é recuperada nas fezes, principalmente como metabolitos.

Farmacocinética em grupos especiais

Os doentes idosos e debilitados podem apresentar uma depuração reduzida do fentanilo conduzindo a uma semivida terminal prolongada. Em doentes com insuficiência renal ou hepática, a depuração do fentanilo pode ser alterada devido às alterações nas proteínas plasmáticas e na depuração de metabolitos, provocando um aumento das concentrações séricas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os estudos animais demonstraram uma redução de fertilidade e um aumento da mortalidade em fetos de ratos. No entanto, não foram demonstrados efeitos teratogénicos.

Não foram realizados estudos de longo termo sobre a carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Camada adesiva

Camada adesiva de poliacrilato

Película de cobertura

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Camada de libertação

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada sistema transdérmico é embalado numa saqueta individual. A folha do Compósito é composta pelas seguintes camadas do exterior para o interior: papel Kraft revestido, folha de polietileno de baixa densidade, folha de alumínio, Surlyn (copolímero de ácido metacrílico-etileno termoplástico).

Uma embalagem contém 3, 5, 10 ou 20 sistemas transdérmicos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Mesmo após a utilização, permanecem nos sistemas transdérmicos grandes quantidades de fentanilo. Os sistemas transdérmicos usados devem ser dobrados com as superfícies adesivas viradas para dentro e eliminados de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregues na farmácia. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais ou entregue na farmácia.

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO EXTERIOR

CAIXA DE CARTÃO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sistema liberta 25 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 7,5 cm² contém 4,125 mg de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Camada adesiva de poliacrilato

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 sistemas transdérmicos

5 sistemas transdérmicos

10 sistemas transdérmicos

20 sistemas transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso transdérmico

Por favor preencha a data e a hora a que colocou o seu sistema.

[3 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[5 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[10 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[20 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora	Data	Hora

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

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

Dobre os sistemas usados e elimine-os de acordo com as exigências locais ou entregue-os na farmácia.

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

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**SAQUETA****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sistema liberta 25 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 7,5 cm² contém 4,125 mg de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Camada adesiva de poliacrilato

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 sistema transdérmico

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso transdérmico

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

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

Dobre os sistemas usados e elimine-os de acordo com as exigências locais ou entregue-os na farmácia.

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO EXTERIOR

CAIXA DE CARTÃO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sistema liberta 50 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 15 cm² contém 8,25 mg de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Camada adesiva de poliacrilato

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 sistemas transdérmicos

5 sistemas transdérmicos

10 sistemas transdérmicos

20 sistemas transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso transdérmico

Por favor preencha a data e a hora a que colocou o seu sistema.

[3 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[5 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[10 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[20 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora	Data	Hora

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

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

Dobre os sistemas usados e elimine-os de acordo com as exigências locais ou entregue-os na farmácia.

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

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**SAQUETA****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sistema liberta 50 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 15 cm² contém 8,25 mg de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Camada adesiva de poliacrilato

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 sistema transdérmico

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso transdérmico

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

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

Dobre os sistemas usados e elimine-os de acordo com as exigências locais ou entregue-os na farmácia.

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO EXTERIOR

CAIXA DE CARTÃO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sistema liberta 75 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 22,5 cm² contém 12,375 mg de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Camada adesiva de poliacrilato

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 sistemas transdérmicos

5 sistemas transdérmicos

10 sistemas transdérmicos

20 sistemas transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso transdérmico

Por favor preencha a data e a hora a que colocou o seu sistema.

[3 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[5 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[10 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[20 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora	Data	Hora

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

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

Dobre os sistemas usados e elimine-os de acordo com as exigências locais ou entregue-os na farmácia.

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

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**SAQUETA****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sistema liberta 75 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 22,5 cm² contém 12,375 mg de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Camada adesiva de poliacrilato

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 sistema transdérmico

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso transdérmico

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

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

Dobre os sistemas usados e elimine-os de acordo com as exigências locais ou entregue-os na farmácia.

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO EXTERIOR

CAIXA DE CARTÃO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sistema liberta 100 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 30 cm² contém 16,5 mg de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Camada adesiva de poliacrilato

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 sistemas transdérmicos

5 sistemas transdérmicos

10 sistemas transdérmicos

20 sistemas transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso transdérmico

Por favor preencha a data e a hora a que colocou o seu sistema.

[3 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[5 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[10 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora

[20 sistemas transdérmicos:]

Data	Hora	Data	Hora

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

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

Dobre os sistemas usados e elimine-os de acordo com as exigências locais ou entregue-os na farmácia.

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

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SAQUETA

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sistema liberta 100 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 30 cm² contém 16,5 mg de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Camada adesiva de poliacrilato

Folha de polipropileno

Tinta azul de impressão

Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 sistema transdérmico

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso transdérmico

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

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

Dobre os sistemas usados e elimine-os de acordo com as exigências locais ou entregue-os na farmácia.

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

Leia atentamente este folheto antes de tomar utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é *Fentanyl-ratiopharm* e para que é utilizado
2. Antes de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*
3. Como utilizar *Fentanyl-ratiopharm*
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar *Fentanyl-ratiopharm*
6. Outras informações

1. O QUE É FENTANYL-RATIOPHARM E PARA QUE É UTILIZADO

O fentanilo pertence a um grupo de analgésicos fortes chamados opióides.

O analgésico, fentanilo, passa lentamente do sistema, através da pele para o corpo.

Fentanyl-ratiopharm é utilizado para o tratamento de dor grave e de longa duração que só possa ser controlada de forma eficaz com analgésicos fortes.

2. ANTES DE UTILIZAR FENTANYL-RATIOPHARM

Não utilize *Fentanyl-ratiopharm*

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao fentanilo ou a qualquer outro componente do medicamento.
- se sofre de dor que só dura um período limitado, por exemplo após um procedimento cirúrgico.
- se o seu sistema nervoso central estiver muito debilitado, por exemplo por lesão cerebral.

Tome especial cuidado com *Fentanyl-ratiopharm*

AVISO:

Fentanyl-ratiopharm é um medicamento que pode ser fatal para crianças.

Esta situação também se verifica com sistemas transdérmicos usados.

Tenha em consideração que o aspecto deste medicamento pode ser tentador para uma criança.

Fentanyl-ratiopharm pode ter efeitos secundários potencialmente fatais em pessoas que não utilizam medicamentos opióides prescritos numa base regular.

Antes de começar a usar *Fentanyl-ratiopharm* informe o seu médico caso sofra de alguns dos distúrbios referidos em seguida, visto que o risco de efeitos secundários é superior e/ou o seu médico necessita de prescrever uma dose inferior de fentanilo.

- asma, depressão respiratória ou qualquer doença pulmonar
- pressão arterial baixa
- insuficiência na função hepática
- insuficiência na função renal
- caso tenha tido uma lesão na cabeça, um tumor cerebral, sinais de aumento da pressão intracraniana (por exemplo, dores de cabeça, distúrbios visuais), alterações no seu estado de consciência ou perda de consciência ou coma
- batimentos cardíacos lentos e irregulares (bradiarritmias)
- miastenia gravis (uma doença que provoca cansaço e fraqueza muscular)

Informe o seu médico caso comece a ter febre durante o tratamento, já que o aumento da temperatura corporal pode provocar a passagem de medicamento em demasia através da pele. Pela mesma razão deve evitar expor o sistema sobre a pele a calor directo como cobertores eléctricos, botijas de água quente, sauna, solário ou banhos quentes. Pode apanhar sol no exterior mas tem de proteger o sistema com um pedaço de tecido durante os dias quentes de Verão.

Podem ser desenvolvidas tolerância e dependência física ou psicológica caso use *Fentanyl-ratiopharm* durante um período alargado. No entanto, isto raramente se observa durante o tratamento da dor provocada por cancro.

Caso seja um doente idoso ou caso esteja em muito má condição física (caquético) o seu médico irá monitorizá-lo com mais cuidado, visto que pode ser necessário prescrever uma dose mais baixa.

Os sistemas não devem ser cortados em pedaços mais pequenos porque não foram demonstradas a qualidade, a eficácia e a segurança de sistemas assim divididos.

Crianças

Fentanyl-ratiopharm não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 12 anos visto que a experiência de utilização em crianças é limitada. Pode ser aberta uma excepção caso o médico tenha expressamente prescrito *Fentanyl-ratiopharm*.

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* com outros medicamentos

Por favor informe o seu médico se utilizar barbitúricos (utilizados para o tratamento das perturbações do sono), buprenorfina, nalbufina e pentazocina (outros analgésicos potentes). Não é recomendado o seu uso com *Fentanyl-ratiopharm*.

Caos esteja simultaneamente a tomar medicamentos que afectem a função cerebral é mais provável que desenvolva efeitos secundários especialmente dificuldade em respirar. Isto aplica-se, por exemplo, a:

- medicamentos usados para tratar a ansiedade (tranquilizantes)
- medicamentos usados para tratar a depressão (antidepressivos)
- medicamentos usados para tratar distúrbios do foro psicológico (neurolépticos)
- anestésicos, se pensa que vai receber uma anestesia, informe o seu médico ou dentista que está a usar *Fentanyl-ratiopharm*
- medicamentos para tratar distúrbios do sono (hipnóticos, sedativos, barbitúricos)
- medicamentos usados para tratar alergias ou enjoos em viagens (anti-histamínicos/antieméticos)
- outros analgésicos fortes (opioides)
- álcool

Não deve tomar os medicamentos listados em seguida ao mesmo tempo que estiver a usar *Fentanyl-ratiopharm*, a menos que seja monitorizado de perto pelo seu médico.

Estes medicamentos podem aumentar os efeitos e os efeitos secundários de *Fentanyl-ratiopharm*. Isto aplica-se, por exemplo, a:

- ritonavir (usado para tratar SIDA)
- cetoconazol, itraconazol (usado para tratar doenças fúngicas)

- diltiazem (usado para tratar doenças cardíacas)
- cimetidina (usada para tratar doenças gastrointestinais)
- antibióticos macrolídios (usados para tratar infecções)

Informe o seu médico se estiver a tomar inibidores da MAO (por exemplo, moclobemida contra a depressão ou selegelina contra a doença de Parkinson) ou os tenha tomado nos últimos 14 dias. Caso estes medicamentos sejam tomados em conjunto a sua toxicidade pode aumentar.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* com alimentos e bebidas

O uso simultâneo de *Fentanyl-ratiopharm* e de bebidas alcoólicas aumenta o risco de reacções adversas graves, e pode provocar dificuldades respiratórias, uma quebra de pressão arterial, sedação profunda e coma.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não é aconselhado usar *Fentanyl-ratiopharm* durante o trabalho de parto e o parto (incluindo cesariana) dado que o fentanilo pode provocar problemas respiratórios na criança recém-nascida. Se engravidar durante o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, consulte o seu médico. *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser usado durante a gravidez e o aleitamento excepto quando estritamente necessário. A segurança da utilização durante a gravidez não foi determinada. O fentanilo passa para o leite materno e pode provocar efeitos secundários na criança lactente tais como sedação e depressão respiratória. Todo o leite materno produzido durante o tratamento ou nas 72 horas seguintes à remoção do sistema deve ser eliminado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de *Fentanyl-ratiopharm*sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Isto é expectável sobretudo no início do tratamento, aquando da alteração de dosagem e também em relacionado com álcool ou tranquilizantes. Se tem vindo a usar a mesma dose de *Fentanyl-ratiopharm* durante um longo período de tempo, o seu médico pode decidir que lhe é permitido conduzir e utilizar máquinas perigosas. Não conduza nem utilize máquinas perigosas enquanto estiver a usar *Fentanyl-ratiopharm*, excepto se o seu médico o informar que isso lhe é permitido.

3. COMO UTILIZAR *Fentanyl-ratiopharm*

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha alguma dúvida.

O seu médico irá decidir qual a intensidade de *Fentanyl-ratiopharm* mais indicada para si. O seu médico irá basear a decisão: na intensidade da sua dor, na sua condição geral e no tipo de tratamento de dor que já recebeu até ao momento.

De acordo com a sua reacção a intensidade do sistema ou o número de sistemas poderão necessitar de ser ajustados. O efeito é alcançado no prazo de 24 horas após a aplicação do primeiro sistema e os efeitos diminuem gradualmente após a remoção do sistema. Não descontinue o tratamento sem consultar o seu médico.

O primeiro sistema que aplicar irá começar lentamente a fazer efeito, podendo demorar cerca de um dia, pelo que o seu médico poderá prescrever-lhe analgésicos adicionais até que o seu fentanilo sistema transdérmico produza um efeito completo. Após este momento, o *Fentanyl-ratiopharm* deverá ajudar a aliviar a dor de forma contínua e deverá conseguir para de tomar os analgésicos adicionais. No entanto, por vezes, ainda poderá necessitar de analgésicos adicionais.

Como aplicar *Fentanyl-ratiopharm*

- Escolha uma zona plana da parte superior do seu corpo (tronco) ou da zona superior do seu braço, onde a pele não tenha pêlos, cortes, borbulhas, ou outras lesões cutâneas. A área do corpo não pode ter sido irradiada por terapia de radiação.
- Se a pele tiver pêlos, corte os pêlos com tesoura. Não use lâmina, porque a depilação irrita a pele. Caso a pele necessite de ser lavada, lave-a com água. Não use sabão, óleo, loções, álcool ou outros agentes de limpeza que possam irritar a pele. A pele deve estar totalmente seca antes da aplicação do sistema.
- O sistema deve ser aplicado imediatamente após a abertura da embalagem. Quando a cobertura de libertação é retirada, o sistema é aplicado fazendo pressionando-o firmemente contra a pele com a palma da mão durante cerca de 30 segundos para garantir que o sistema adere bem à pele. Verifique cuidadosamente que o sistema adere bem nas extremidades.
- Um sistema transdérmico fentanilo é normalmente usado durante 72 horas (3 dias). Na embalagem exterior pode anotar a data e a hora a que aplicou o sistema. Isto pode ajudá-lo a lembrar da altura de substituir o sistema.
- O local de aplicação do sistema não deve ser exposto a calor proveniente de fontes caloríficas externas (ver “Tomar especial cuidado com *Fentanyl-ratiopharm*”).
- Como o sistema transdérmico está protegido por uma película de cobertura exterior à prova de água, também pode ser usado durante o duche.
- Nas crianças, a parte superior das costas é o local mais indicado para aplicar o sistema, para minimizar a probabilidade da criança remover o sistema.

Como substituir o sistema transdérmico

- Remova o sistema após o período indicado pelo seu médico. Na maioria dos casos após 72 horas (3 dias), em alguns doentes após 48 horas (2 dias). Normalmente o sistema não sai sozinho. Caso permaneçam na pele resíduos do sistema após a sua remoção, podem ser limpos usando uma quantidade abundante de água e sabão.
- Dobre o sistema usado ao meio de modo a que as extremidades adesivas se colem uma à outra. Volte a colocar os sistemas usados na embalagem exterior e elimine-os de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregue-os ao seu farmacêutico.
- Aplique um novo sistema como descrito anteriormente mas numa zona diferente da pele. Deve deixar passar pelo menos 7 dias antes de voltar a colocar um sistema sobre a mesma zona.

Se utilizar mais *Fentanyl-ratiopharm* do que deveria

Se tiver aplicado mais sistemas do que o prescrito, remova os sistemas e contacte o seu médico ou hospital para saber a respectiva opinião sobre o risco.

O sinal mais frequente de sobredosagem é uma redução da capacidade respiratória. Os sintomas consistem no facto da pessoa respirar anormalmente devagar ou de forma fraca. Caso isto ocorra – remova os sistemas e contacte imediatamente um médico. Enquanto espera pelo médico, mantenha a pessoa deserta falando com ela ou abanando-a periodicamente.

Outros sinais e sintomas de sobredosagem são sonolência, temperatura corporal baixa, frequência cardíaca reduzida, sedação profunda, perda de coordenação muscular, constrição das pupilas e convulsões.

Caso se tenha esquecido de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*

Não use em quaisquer circunstâncias uma dose a dobrar.

Deve substituir o seu sistema à mesma hora do dia a cada três dias (cada 72 horas), excepto se a indicação do médico for diferente. Caso se esqueça, substitua o seu sistema assim que se lembrar. Se o atraso na substituição do sistema for demasiado grande deve informar o seu médico pois pode necessitar de analgésicos adicionais.

Se parar de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*

Se desejar interromper ou parar o tratamento, deve sempre consultar o seu médico sobre as razões da descontinuação e sobre a continuação do tratamento.

A utilização prolongada de *Fentanilo sistema transdérmico* pode provocar dependência física. Caso pare de usar os sistemas pode sentir-se mal.

Como o risco de sintomas de abstinência é superior se o tratamento for parado repentinamente, nunca deve parar o tratamento com *Fentanilo sistema transdérmico* por sua decisão individual, mas sempre consultar previamente o seu médico.

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

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, *Fentanyl-ratiopharm* pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A avaliação de efeitos secundários é baseada nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes	<i>mais de 1 em 10 doentes</i>
Frequentes	<i>menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 doentes</i>
Pouco frequentes	<i>menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1.000 doentes</i>
Raros	<i>menos de 1 em 1.000, mas mais de 1 em 10.000 doentes</i>
Muito raros	<i>menos de 1 em 10.000 doentes, incluindo casos isolados</i>

Caso ocorra alguns dos seguintes efeitos secundários, muito raros e graves, pare o tratamento e imediatamente informe o seu médico ou dirija-se a um hospital: depressão respiratória grave (falta de ar grave, respiração crepitante) ou bloqueio completo do tubo digestivo (dor convulsiva, vômitos, flatulência).

Outros efeitos secundários

Muito frequentes: Sonolência, dores de cabeça, tonturas, náuseas, vômitos, obstipação, sudação, comichão. A comichão desaparece normalmente um dia após a remoção do sistema.

Frequentes: Sensação de sonolência ou cansaço não habituais (efeito depressor sobre a função cerebral), nervosismos, perda de apetite, boca seca, dor de estômago, reacções cutâneas no local de aplicação.

Pouco frequentes: Sensação de alegria não natural, perda de memória, dificuldades em dormir, alucinações, agitação, tremor, distúrbios da sensibilidade, distúrbios do discurso, diminuição ou aumento da tensão arterial e da taxa cardíaca, dificuldades em respirar, diarreia, dificuldades em urinar, erupções cutâneas, vermelhidão cutânea (eritema). As erupções e a vermelhidão cutâneas normalmente desaparecem no prazo de um dia após a remoção do sistema.

Raros: Batimento cardíaco irregular, dilatação dos vasos sanguíneos, soluços, retenção de água nos tecidos, sensação de frio.

Muito raros: Reacções alérgicas agudas generalizadas com uma quebra da tensão arterial e/ou dificuldade em respirar (reacções anafiláticas), ideias delirantes, estados de

excitação, perda de força física, depressão, ansiedade, confusão, disfunção sexual, sintomas de abstinência, distúrbios da coordenação, convulsões (incluindo crises clónicas e de grande mal), diminuição da acuidade visual, dificuldade em respirar (depressão respiratória), paragem respiratória (apneia), distensão abdominal dolorosa, bloqueio do tubo digestivo, dor na bexiga, urinar menos que o normal (redução da excreção urinária).

Se já utiliza *Fentanyl-ratiopharm* há algum tempo, pode suceder que *Fentanyl-ratiopharm* se torne menos eficaz para si sendo necessário um ajuste da dose (pode desenvolver tolerância). Também se pode desenvolver dependência física e pode sentir sintomas de abstinência caso pare subitamente de usar os sistemas. Sintomas de abstinência podem ser náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade e tremores.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR *Fentanyl-ratiopharm*

Manter fora do alcance e da vista das crianças, mesmo depois de utilizado. Elevadas quantidades da substância activa permanecem nos sistemas transdérmicos mesmo depois de utilizados.

Não utilize *Fentanyl-ratiopharm* após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Por razões ambientais e de segurança, tanto os sistemas usados como os não usados e também os que se encontram fora do prazo devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia para eliminação. Os sistemas usados devem ser dobrados ao meio com as partes adesivas viradas para dentro. Volte a colocar os sistemas usados na embalagem exterior e elimine-os de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregue-os ao seu farmacêutico.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de *Fentanyl-ratiopharm*

- A substância activa é o fentanilo.
Cada sistema liberta 25 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 7,5 cm² contém 4,125 mg de fentanilo.
- Os outros componentes são:
Camada adesiva: Camada adesiva de poliacrilato
Película de cobertura: Folha de polipropileno, tinta de impressão azul
Camada de libertação: Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

Qual o aspecto de *Fentanyl-ratiopharm* e conteúdo da embalagem

Fentanyl-ratiopharm é um sistema transdérmico transparente com uma face adesiva para ser colado sobre a pele. Os sistemas transdérmicos possuem uma impressão azul com a respectiva intensidade. *Fentanyl-ratiopharm* está disponível em embalagens de 3, 5, 10 ou 20 sistemas transdérmicos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
{tel}
{fax}
{e-mail}

Fabricante

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

<DE/H/0740/01/MR>

Áustria	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Alemanha	Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS
Espanha	Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG
França	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique
Países Baixos	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur
Reino Unido	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

Leia atentamente este folheto antes de tomar utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é *Fentanyl-ratiopharm* e para que é utilizado
2. Antes de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*
3. Como utilizar *Fentanyl-ratiopharm*
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar *Fentanyl-ratiopharm*
6. Outras informações

1. O QUE É FENTANYL-RATIOPHARM E PARA QUE É UTILIZADO

O fentanilo pertence a um grupo de analgésicos fortes chamados opióides.

O analgésico, fentanilo, passa lentamente do sistema, através da pele para o corpo.

Fentanyl-ratiopharm é utilizado para o tratamento de dor grave e de longa duração que só possa ser controlada de forma eficaz com analgésicos fortes.

2. ANTES DE UTILIZAR FENTANYL-RATIOPHARM

Não utilize *Fentanyl-ratiopharm*

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao fentanilo ou a qualquer outro componente do medicamento.
- se sofre de dor que só dura um período limitado, por exemplo após um procedimento cirúrgico.
- se o seu sistema nervoso central estiver muito debilitado, por exemplo por lesão cerebral.

Tome especial cuidado com *Fentanyl-ratiopharm*

AVISO:

Fentanyl-ratiopharm é um medicamento que pode ser fatal para crianças.

Esta situação também se verifica com sistemas transdérmicos usados.

Tenha em consideração que o aspecto deste medicamento pode ser tentador para uma criança.

Fentanyl-ratiopharm pode ter efeitos secundários potencialmente fatais em pessoas que não utilizam medicamentos opióides prescritos numa base regular.

Antes de começar a usar *Fentanyl-ratiopharm* informe o seu médico caso sofra de alguns dos distúrbios referidos em seguida, visto que o risco de efeitos secundários é superior e/ou o seu médico necessita de prescrever uma dose inferior de fentanilo.

- asma, depressão respiratória ou qualquer doença pulmonar
- pressão arterial baixa
- insuficiência na função hepática
- insuficiência na função renal
- caso tenha tido uma lesão na cabeça, um tumor cerebral, sinais de aumento da pressão intracraniana (por exemplo, dores de cabeça, distúrbios visuais), alterações no seu estado de consciência ou perda de consciência ou coma
- batimentos cardíacos lentos e irregulares (bradiarritmias)
- miastenia gravis (uma doença que provoca cansaço e fraqueza muscular)

Informe o seu médico caso comece a ter febre durante o tratamento, já que o aumento da temperatura corporal pode provocar a passagem de medicamento em demasia através da pele. Pela mesma razão deve evitar expor o sistema sobre a pele a calor directo como cobertores eléctricos, botijas de água quente, sauna, solário ou banhos quentes. Pode apanhar sol no exterior mas tem de proteger o sistema com um pedaço de tecido durante os dias quentes de Verão.

Podem ser desenvolvidas tolerância e dependência física ou psicológica caso use *Fentanyl-ratiopharm* durante um período alargado. No entanto, isto raramente se observa durante o tratamento da dor provocada por cancro.

Caso seja um doente idoso ou caso esteja em muito má condição física (caquético) o seu médico irá monitorizá-lo com mais cuidado, visto que pode ser necessário prescrever uma dose mais baixa.

Os sistemas não devem ser cortados em pedaços mais pequenos porque não foram demonstradas a qualidade, a eficácia e a segurança de sistemas assim divididos.

Crianças

Fentanyl-ratiopharm não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 12 anos visto que a experiência de utilização em crianças é limitada. Pode ser aberta uma excepção caso o médico tenha expressamente prescrito *Fentanyl-ratiopharm*.

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* com outros medicamentos

Por favor informe o seu médico se utilizar barbitúricos (utilizados para o tratamento das perturbações do sono), buprenorfina, nalbufina e pentazocina (outros analgésicos potentes). Não é recomendado o seu uso com *Fentanyl-ratiopharm*.

Caos esteja simultaneamente a tomar medicamentos que afectem a função cerebral é mais provável que desenvolva efeitos secundários especialmente dificuldade em respirar. Isto aplica-se, por exemplo, a:

- medicamentos usados para tratar a ansiedade (tranquilizantes)
- medicamentos usados para tratar a depressão (antidepressivos)
- medicamentos usados para tratar distúrbios do foro psicológico (neurolépticos)
- anestésicos, se pensa que vai receber uma anestesia, informe o seu médico ou dentista que está a usar *Fentanyl-ratiopharm*
- medicamentos para tratar distúrbios do sono (hipnóticos, sedativos, barbitúricos)
- medicamentos usados para tratar alergias ou enjoos em viagens (anti-histamínicos/antieméticos)
- outros analgésicos fortes (opioides)
- álcool

Não deve tomar os medicamentos listados em seguida ao mesmo tempo que estiver a usar *Fentanyl-ratiopharm*, a menos que seja monitorizado de perto pelo seu médico.

Estes medicamentos podem aumentar os efeitos e os efeitos secundários de *Fentanyl-ratiopharm*. Isto aplica-se, por exemplo, a:

- ritonavir (usado para tratar SIDA)
- cetoconazol, itraconazol (usado para tratar doenças fúngicas)

- diltiazem (usado para tratar doenças cardíacas)
- cimetidina (usada para tratar doenças gastrointestinais)
- antibióticos macrolídios (usados para tratar infecções)

Informe o seu médico se estiver a tomar inibidores da MAO (por exemplo, moclobemida contra a depressão ou selegelina contra a doença de Parkinson) ou os tenha tomado nos últimos 14 dias. Caso estes medicamentos sejam tomados em conjunto a sua toxicidade pode aumentar.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* com alimentos e bebidas

O uso simultâneo de *Fentanyl-ratiopharm* e de bebidas alcoólicas aumenta o risco de reacções adversas graves, e pode provocar dificuldades respiratórias, uma quebra de pressão arterial, sedação profunda e coma.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não é aconselhado usar *Fentanyl-ratiopharm* durante o trabalho de parto e o parto (incluindo cesariana) dado que o fentanilo pode provocar problemas respiratórios na criança recém-nascida. Se engravidar durante o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, consulte o seu médico. *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser usado durante a gravidez e o aleitamento excepto quando estritamente necessário. A segurança da utilização durante a gravidez não foi determinada. O fentanilo passa para o leite materno e pode provocar efeitos secundários na criança lactente tais como sedação e depressão respiratória. Todo o leite materno produzido durante o tratamento ou nas 72 horas seguintes à remoção do sistema deve ser eliminado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de *Fentanyl-ratiopharm* sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Isto é expectável sobretudo no início do tratamento, aquando da alteração de dosagem e também em relacionado com álcool ou tranquilizantes. Se tem vindo a usar a mesma dose de *Fentanyl-ratiopharm* durante um longo período de tempo, o seu médico pode decidir que lhe é permitido conduzir e utilizar máquinas perigosas. Não conduza nem utilize máquinas perigosas enquanto estiver a usar *Fentanyl-ratiopharm*, excepto se o seu médico o informar que isso lhe é permitido.

3. COMO UTILIZAR *Fentanyl-ratiopharm*

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha alguma dúvida.

O seu médico irá decidir qual a intensidade de *Fentanyl-ratiopharm* mais indicada para si. O seu médico irá basear a decisão: na intensidade da sua dor, na sua condição geral e no tipo de tratamento de dor que já recebeu até ao momento.

De acordo com a sua reacção a intensidade do sistema ou o número de sistemas poderão necessitar de ser ajustados. O efeito é alcançado no prazo de 24 horas após a aplicação do primeiro sistema e os efeitos diminuem gradualmente após a remoção do sistema. Não descontinue o tratamento sem consultar o seu médico.

O primeiro sistema que aplicar irá começar lentamente a fazer efeito, podendo demorar cerca de um dia, pelo que o seu médico poderá prescrever-lhe analgésicos adicionais até que o seu fentanilo sistema transdérmico produza um efeito completo. Após este momento, o *Fentanyl-ratiopharm* deverá ajudar a aliviar a dor de forma contínua e deverá conseguir para de tomar os analgésicos adicionais. No entanto, por vezes, ainda poderá necessitar de analgésicos adicionais.

Como aplicar *Fentanyl-ratiopharm*

- Escolha uma zona plana da parte superior do seu corpo (tronco) ou da zona superior do seu braço, onde a pele não tenha pêlos, cortes, borbulhas, ou outras lesões cutâneas. A área do corpo não pode ter sido irradiada por terapia de radiação.
- Se a pele tiver pêlos, corte os pêlos com tesoura. Não use lâmina, porque a depilação irrita a pele. Caso a pele necessite de ser lavada, lave-a com água. Não use sabão, óleo, loções, álcool ou outros agentes de limpeza que possam irritar a pele. A pele deve estar totalmente seca antes da aplicação do sistema.
- O sistema deve ser aplicado imediatamente após a abertura da embalagem. Quando a cobertura de libertação é retirada, o sistema é aplicado fazendo pressionando-o firmemente contra a pele com a palma da mão durante cerca de 30 segundos para garantir que o sistema adere bem à pele. Verifique cuidadosamente que o sistema adere bem nas extremidades.
- Um sistema transdérmico fentanilo é normalmente usado durante 72 horas (3 dias). Na embalagem exterior pode anotar a data e a hora a que aplicou o sistema. Isto pode ajudá-lo a lembrar da altura de substituir o sistema.
- O local de aplicação do sistema não deve ser exposto a calor proveniente de fontes caloríficas externas (ver “Tomar especial cuidado com *Fentanyl-ratiopharm*”).
- Como o sistema transdérmico está protegido por uma película de cobertura exterior à prova de água, também pode ser usado durante o duche.
- Nas crianças, a parte superior das costas é o local mais indicado para aplicar o sistema, para minimizar a probabilidade da criança remover o sistema.

Como substituir o sistema transdérmico

- Remova o sistema após o período indicado pelo seu médico. Na maioria dos casos após 72 horas (3 dias), em alguns doentes após 48 horas (2 dias). Normalmente o sistema não sai sozinho. Caso permaneçam na pele resíduos do sistema após a sua remoção, podem ser limpos usando uma quantidade abundante de água e sabão.
- Dobre o sistema usado ao meio de modo a que as extremidades adesivas se colem uma à outra. Volte a colocar os sistemas usados na embalagem exterior e elimine-os de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregue-os ao seu farmacêutico.
- Aplique um novo sistema como descrito anteriormente mas numa zona diferente da pele. Deve deixar passar pelo menos 7 dias antes de voltar a colocar um sistema sobre a mesma zona.

Se utilizar mais *Fentanyl-ratiopharm* do que deveria

Se tiver aplicado mais sistemas do que o prescrito, remova os sistemas e contacte o seu médico ou hospital para saber a respectiva opinião sobre o risco.

O sinal mais frequente de sobredosagem é uma redução da capacidade respiratória. Os sintomas consistem no facto da pessoa respirar anormalmente devagar ou de forma fraca. Caso isto ocorra – remova os sistemas e contacte imediatamente um médico. Enquanto espera pelo médico, mantenha a pessoa deserta falando com ela ou abanando-a periodicamente.

Outros sinais e sintomas de sobredosagem são sonolência, temperatura corporal baixa, frequência cardíaca reduzida, sedação profunda, perda de coordenação muscular, constrição das pupilas e convulsões.

Caso se tenha esquecido de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*

Não use em quaisquer circunstâncias uma dose a dobrar.

Deve substituir o seu sistema à mesma hora do dia a cada três dias (cada 72 horas), excepto se a indicação do médico for diferente. Caso se esqueça, substitua o seu sistema assim que se lembrar. Se o atraso na substituição do sistema for demasiado grande deve informar o seu médico pois pode necessitar de analgésicos adicionais.

Se parar de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*

Se desejar interromper ou parar o tratamento, deve sempre consultar o seu médico sobre as razões da descontinuação e sobre a continuação do tratamento.

A utilização prolongada de *Fentanilo sistema transdérmico* pode provocar dependência física. Caso pare de usar os sistemas pode sentir-se mal.

Como o risco de sintomas de abstinência é superior se o tratamento for parado repentinamente, nunca deve parar o tratamento com *Fentanilo sistema transdérmico* por sua decisão individual, mas sempre consultar previamente o seu médico.

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

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, *Fentanyl-ratiopharm* pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A avaliação de efeitos secundários é baseada nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes	<i>mais de 1 em 10 doentes</i>
Frequentes	<i>menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 doentes</i>
Pouco frequentes	<i>menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1.000 doentes</i>
Raros	<i>menos de 1 em 1.000, mas mais de 1 em 10.000 doentes</i>
Muito raros	<i>menos de 1 em 10.000 doentes, incluindo casos isolados</i>

Caso ocorra alguns dos seguintes efeitos secundários, muito raros e graves, pare o tratamento e imediatamente informe o seu médico ou dirija-se a um hospital: depressão respiratória grave (falta de ar grave, respiração crepitante) ou bloqueio completo do tubo digestivo (dor convulsiva, vômitos, flatulência).

Outros efeitos secundários

Muito frequentes: Sonolência, dores de cabeça, tonturas, náuseas, vômitos, obstipação, sudação, comichão. A comichão desaparece normalmente um dia após a remoção do sistema.

Frequentes: Sensação de sonolência ou cansaço não habituais (efeito depressor sobre a função cerebral), nervosismos, perda de apetite, boca seca, dor de estômago, reacções cutâneas no local de aplicação.

Pouco frequentes: Sensação de alegria não natural, perda de memória, dificuldades em dormir, alucinações, agitação, tremor, distúrbios da sensibilidade, distúrbios do discurso, diminuição ou aumento da tensão arterial e da taxa cardíaca, dificuldades em respirar, diarreia, dificuldades em urinar, erupções cutâneas, vermelhidão cutânea (eritema). As erupções e a vermelhidão cutâneas normalmente desaparecem no prazo de um dia após a remoção do sistema.

Raros: Batimento cardíaco irregular, dilatação dos vasos sanguíneos, soluços, retenção de água nos tecidos, sensação de frio.

Muito raros: Reacções alérgicas agudas generalizadas com uma quebra da tensão arterial e/ou dificuldade em respirar (reacções anafiláticas), ideias delirantes, estados de

excitação, perda de força física, depressão, ansiedade, confusão, disfunção sexual, sintomas de abstinência, distúrbios da coordenação, convulsões (incluindo crises clónicas e de grande mal), diminuição da acuidade visual, dificuldade em respirar (depressão respiratória), paragem respiratória (apneia), distensão abdominal dolorosa, bloqueio do tubo digestivo, dor na bexiga, urinar menos que o normal (redução da excreção urinária).

Se já utiliza *Fentanyl-ratiopharm* há algum tempo, pode suceder que *Fentanyl-ratiopharm* se torne menos eficaz para si sendo necessário um ajuste da dose (pode desenvolver tolerância). Também se pode desenvolver dependência física e pode sentir sintomas de abstinência caso pare subitamente de usar os sistemas. Sintomas de abstinência podem ser náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade e tremores.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR *Fentanyl-ratiopharm*

Manter fora do alcance e da vista das crianças, mesmo depois de utilizado. Elevadas quantidades da substância activa permanecem nos sistemas transdérmicos mesmo depois de utilizados.

Não utilize *Fentanyl-ratiopharm* após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Por razões ambientais e de segurança, tanto os sistemas usados como os não usados e também os que se encontram fora do prazo devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia para eliminação. Os sistemas usados devem ser dobrados ao meio com as partes adesivas viradas para dentro. Volte a colocar os sistemas usados na embalagem exterior e elimine-os de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregue-os ao seu farmacêutico.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de *Fentanyl-ratiopharm*

- A substância activa é o fentanilo.
Cada sistema liberta 50 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 15 cm² contém 8,25 mg de fentanilo.
- Os outros componentes são:
Camada adesiva: Camada adesiva de poliacrilato
Película de cobertura: Folha de polipropileno, tinta de impressão azul
Camada de libertação: Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

Qual o aspecto de *Fentanyl-ratiopharm* e conteúdo da embalagem

Fentanyl-ratiopharm é um sistema transdérmico transparente com uma face adesiva para ser colado sobre a pele. Os sistemas transdérmicos possuem uma impressão azul com a respectiva intensidade. *Fentanyl-ratiopharm* está disponível em embalagens de 3, 5, 10 ou 20 sistemas transdérmicos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
{tel}
{fax}
{e-mail}

Fabricante

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

<DE/H/0740/02/MR>

Áustria	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Alemanha	Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS
Espanha	Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG
França	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique
Países Baixos	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur
Reino Unido	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

Leia atentamente este folheto antes de tomar utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é *Fentanyl-ratiopharm* e para que é utilizado
2. Antes de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*
3. Como utilizar *Fentanyl-ratiopharm*
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar *Fentanyl-ratiopharm*
6. Outras informações

1. O QUE É FENTANYL-RATIOPHARM E PARA QUE É UTILIZADO

O fentanilo pertence a um grupo de analgésicos fortes chamados opióides.

O analgésico, fentanilo, passa lentamente do sistema, através da pele para o corpo.

Fentanyl-ratiopharm é utilizado para o tratamento de dor grave e de longa duração que só possa ser controlada de forma eficaz com analgésicos fortes.

2. ANTES DE UTILIZAR FENTANYL-RATIOPHARM

Não utilize *Fentanyl-ratiopharm*

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao fentanilo ou a qualquer outro componente do medicamento.
- se sofre de dor que só dura um período limitado, por exemplo após um procedimento cirúrgico.
- se o seu sistema nervoso central estiver muito debilitado, por exemplo por lesão cerebral.

Tome especial cuidado com *Fentanyl-ratiopharm*

AVISO:

Fentanyl-ratiopharm é um medicamento que pode ser fatal para crianças.

Esta situação também se verifica com sistemas transdérmicos usados.

Tenha em consideração que o aspecto deste medicamento pode ser tentador para uma criança.

Fentanyl-ratiopharm pode ter efeitos secundários potencialmente fatais em pessoas que não utilizam medicamentos opióides prescritos numa base regular.

Antes de começar a usar *Fentanyl-ratiopharm* informe o seu médico caso sofra de alguns dos distúrbios referidos em seguida, visto que o risco de efeitos secundários é superior e/ou o seu médico necessita de prescrever uma dose inferior de fentanilo.

- asma, depressão respiratória ou qualquer doença pulmonar
- pressão arterial baixa
- insuficiência na função hepática
- insuficiência na função renal
- caso tenha tido uma lesão na cabeça, um tumor cerebral, sinais de aumento da pressão intracraniana (por exemplo, dores de cabeça, distúrbios visuais), alterações no seu estado de consciência ou perda de consciência ou coma
- batimentos cardíacos lentos e irregulares (bradiarritmias)
- miastenia gravis (uma doença que provoca cansaço e fraqueza muscular)

Informe o seu médico caso comece a ter febre durante o tratamento, já que o aumento da temperatura corporal pode provocar a passagem de medicamento em demasia através da pele. Pela mesma razão deve evitar expor o sistema sobre a pele a calor directo como cobertores eléctricos, botijas de água quente, sauna, solário ou banhos quentes. Pode apanhar sol no exterior mas tem de proteger o sistema com um pedaço de tecido durante os dias quentes de Verão.

Podem ser desenvolvidas tolerância e dependência física ou psicológica caso use *Fentanyl-ratiopharm* durante um período alargado. No entanto, isto raramente se observa durante o tratamento da dor provocada por cancro.

Caso seja um doente idoso ou caso esteja em muito má condição física (caquético) o seu médico irá monitorizá-lo com mais cuidado, visto que pode ser necessário prescrever uma dose mais baixa.

Os sistemas não devem ser cortados em pedaços mais pequenos porque não foram demonstradas a qualidade, a eficácia e a segurança de sistemas assim divididos.

Crianças

Fentanyl-ratiopharm não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 12 anos visto que a experiência de utilização em crianças é limitada. Pode ser aberta uma excepção caso o médico tenha expressamente prescrito *Fentanyl-ratiopharm*.

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* com outros medicamentos

Por favor informe o seu médico se utilizar barbitúricos (utilizados para o tratamento das perturbações do sono), buprenorfina, nalbufina e pentazocina (outros analgésicos potentes). Não é recomendado o seu uso com *Fentanyl-ratiopharm*.

Caos esteja simultaneamente a tomar medicamentos que afectem a função cerebral é mais provável que desenvolva efeitos secundários especialmente dificuldade em respirar. Isto aplica-se, por exemplo, a:

- medicamentos usados para tratar a ansiedade (tranquilizantes)
- medicamentos usados para tratar a depressão (antidepressivos)
- medicamentos usados para tratar distúrbios do foro psicológico (neurolépticos)
- anestésicos, se pensa que vai receber uma anestesia, informe o seu médico ou dentista que está a usar *Fentanyl-ratiopharm*
- medicamentos para tratar distúrbios do sono (hipnóticos, sedativos, barbitúricos)
- medicamentos usados para tratar alergias ou enjoos em viagens (anti-histamínicos/antieméticos)
- outros analgésicos fortes (opioides)
- álcool

Não deve tomar os medicamentos listados em seguida ao mesmo tempo que estiver a usar *Fentanyl-ratiopharm*, a menos que seja monitorizado de perto pelo seu médico.

Estes medicamentos podem aumentar os efeitos e os efeitos secundários de *Fentanyl-ratiopharm*. Isto aplica-se, por exemplo, a:

- ritonavir (usado para tratar SIDA)
- cetoconazol, itraconazol (usado para tratar doenças fúngicas)

- diltiazem (usado para tratar doenças cardíacas)
- cimetidina (usada para tratar doenças gastrointestinais)
- antibióticos macrolídios (usados para tratar infecções)

Informe o seu médico se estiver a tomar inibidores da MAO (por exemplo, moclobemida contra a depressão ou selegelina contra a doença de Parkinson) ou os tenha tomado nos últimos 14 dias. Caso estes medicamentos sejam tomados em conjunto a sua toxicidade pode aumentar.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* com alimentos e bebidas

O uso simultâneo de *Fentanyl-ratiopharm* e de bebidas alcoólicas aumenta o risco de reacções adversas graves, e pode provocar dificuldades respiratórias, uma quebra de pressão arterial, sedação profunda e coma.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não é aconselhado usar *Fentanyl-ratiopharm* durante o trabalho de parto e o parto (incluindo cesariana) dado que o fentanilo pode provocar problemas respiratórios na criança recém-nascida. Se engravidar durante o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, consulte o seu médico. *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser usado durante a gravidez e o aleitamento excepto quando estritamente necessário. A segurança da utilização durante a gravidez não foi determinada. O fentanilo passa para o leite materno e pode provocar efeitos secundários na criança lactente tais como sedação e depressão respiratória. Todo o leite materno produzido durante o tratamento ou nas 72 horas seguintes à remoção do sistema deve ser eliminado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de *Fentanyl-ratiopharm* sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Isto é expectável sobretudo no início do tratamento, aquando da alteração de dosagem e também em relacionado com álcool ou tranquilizantes. Se tem vindo a usar a mesma dose de *Fentanyl-ratiopharm* durante um longo período de tempo, o seu médico pode decidir que lhe é permitido conduzir e utilizar máquinas perigosas. Não conduza nem utilize máquinas perigosas enquanto estiver a usar *Fentanyl-ratiopharm*, excepto se o seu médico o informar que isso lhe é permitido.

3. COMO UTILIZAR *Fentanyl-ratiopharm*

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha alguma dúvida.

O seu médico irá decidir qual a intensidade de *Fentanyl-ratiopharm* mais indicada para si. O seu médico irá basear a decisão: na intensidade da sua dor, na sua condição geral e no tipo de tratamento de dor que já recebeu até ao momento.

De acordo com a sua reacção a intensidade do sistema ou o número de sistemas poderão necessitar de ser ajustados. O efeito é alcançado no prazo de 24 horas após a aplicação do primeiro sistema e os efeitos diminuem gradualmente após a remoção do sistema. Não descontinue o tratamento sem consultar o seu médico.

O primeiro sistema que aplicar irá começar lentamente a fazer efeito, podendo demorar cerca de um dia, pelo que o seu médico poderá prescrever-lhe analgésicos adicionais até que o seu fentanilo sistema transdérmico produza um efeito completo. Após este momento, o *Fentanyl-ratiopharm* deverá ajudar a aliviar a dor de forma contínua e deverá conseguir para de tomar os analgésicos adicionais. No entanto, por vezes, ainda poderá necessitar de analgésicos adicionais.

Como aplicar *Fentanyl-ratiopharm*

- Escolha uma zona plana da parte superior do seu corpo (tronco) ou da zona superior do seu braço, onde a pele não tenha pêlos, cortes, borbulhas, ou outras lesões cutâneas. A área do corpo não pode ter sido irradiada por terapia de radiação.
- Se a pele tiver pêlos, corte os pêlos com tesoura. Não use lâmina, porque a depilação irrita a pele. Caso a pele necessite de ser lavada, lave-a com água. Não use sabão, óleo, loções, álcool ou outros agentes de limpeza que possam irritar a pele. A pele deve estar totalmente seca antes da aplicação do sistema.
- O sistema deve ser aplicado imediatamente após a abertura da embalagem. Quando a cobertura de libertação é retirada, o sistema é aplicado fazendo pressionando-o firmemente contra a pele com a palma da mão durante cerca de 30 segundos para garantir que o sistema adere bem à pele. Verifique cuidadosamente que o sistema adere bem nas extremidades.
- Um sistema transdérmico fentanilo é normalmente usado durante 72 horas (3 dias). Na embalagem exterior pode anotar a data e a hora a que aplicou o sistema. Isto pode ajudá-lo a lembrar da altura de substituir o sistema.
- O local de aplicação do sistema não deve ser exposto a calor proveniente de fontes caloríficas externas (ver “Tomar especial cuidado com *Fentanyl-ratiopharm*”).
- Como o sistema transdérmico está protegido por uma película de cobertura exterior à prova de água, também pode ser usado durante o duche.
- Nas crianças, a parte superior das costas é o local mais indicado para aplicar o sistema, para minimizar a probabilidade da criança remover o sistema.

Como substituir o sistema transdérmico

- Remova o sistema após o período indicado pelo seu médico. Na maioria dos casos após 72 horas (3 dias), em alguns doentes após 48 horas (2 dias). Normalmente o sistema não sai sozinho. Caso permaneçam na pele resíduos do sistema após a sua remoção, podem ser limpos usando uma quantidade abundante de água e sabão.
- Dobre o sistema usado ao meio de modo a que as extremidades adesivas se colem uma à outra. Volte a colocar os sistemas usados na embalagem exterior e elimine-os de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregue-os ao seu farmacêutico.
- Aplique um novo sistema como descrito anteriormente mas numa zona diferente da pele. Deve deixar passar pelo menos 7 dias antes de voltar a colocar um sistema sobre a mesma zona.

Se utilizar mais *Fentanyl-ratiopharm* do que deveria

Se tiver aplicado mais sistemas do que o prescrito, remova os sistemas e contacte o seu médico ou hospital para saber a respectiva opinião sobre o risco.

O sinal mais frequente de sobredosagem é uma redução da capacidade respiratória. Os sintomas consistem no facto da pessoa respirar anormalmente devagar ou de forma fraca. Caso isto ocorra – remova os sistemas e contacte imediatamente um médico. Enquanto espera pelo médico, mantenha a pessoa deserta falando com ela ou abanando-a periodicamente.

Outros sinais e sintomas de sobredosagem são sonolência, temperatura corporal baixa, frequência cardíaca reduzida, sedação profunda, perda de coordenação muscular, constrição das pupilas e convulsões.

Caso se tenha esquecido de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*

Não use em quaisquer circunstâncias uma dose a dobrar.

Deve substituir o seu sistema à mesma hora do dia a cada três dias (cada 72 horas), excepto se a indicação do médico for diferente. Caso se esqueça, substitua o seu sistema assim que se lembrar. Se o atraso na substituição do sistema for demasiado grande deve informar o seu médico pois pode necessitar de analgésicos adicionais.

Se parar de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*

Se desejar interromper ou parar o tratamento, deve sempre consultar o seu médico sobre as razões da descontinuação e sobre a continuação do tratamento.

A utilização prolongada de *Fentanilo sistema transdérmico* pode provocar dependência física. Caso pare de usar os sistemas pode sentir-se mal.

Como o risco de sintomas de abstinência é superior se o tratamento for parado repentinamente, nunca deve parar o tratamento com *Fentanilo sistema transdérmico* por sua decisão individual, mas sempre consultar previamente o seu médico.

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

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, *Fentanyl-ratiopharm* pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A avaliação de efeitos secundários é baseada nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes	<i>mais de 1 em 10 doentes</i>
Frequentes	<i>menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 doentes</i>
Pouco frequentes	<i>menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1.000 doentes</i>
Raros	<i>menos de 1 em 1.000, mas mais de 1 em 10.000 doentes</i>
Muito raros	<i>menos de 1 em 10.000 doentes, incluindo casos isolados</i>

Caso ocorra alguns dos seguintes efeitos secundários, muito raros e graves, pare o tratamento e imediatamente informe o seu médico ou dirija-se a um hospital: depressão respiratória grave (falta de ar grave, respiração crepitante) ou bloqueio completo do tubo digestivo (dor convulsiva, vômitos, flatulência).

Outros efeitos secundários

Muito frequentes: Sonolência, dores de cabeça, tonturas, náuseas, vômitos, obstipação, sudação, comichão. A comichão desaparece normalmente um dia após a remoção do sistema.

Frequentes: Sensação de sonolência ou cansaço não habituais (efeito depressor sobre a função cerebral), nervosismos, perda de apetite, boca seca, dor de estômago, reacções cutâneas no local de aplicação.

Pouco frequentes: Sensação de alegria não natural, perda de memória, dificuldades em dormir, alucinações, agitação, tremor, distúrbios da sensibilidade, distúrbios do discurso, diminuição ou aumento da tensão arterial e da taxa cardíaca, dificuldades em respirar, diarreia, dificuldades em urinar, erupções cutâneas, vermelhidão cutânea (eritema). As erupções e a vermelhidão cutâneas normalmente desaparecem no prazo de um dia após a remoção do sistema.

Raros: Batimento cardíaco irregular, dilatação dos vasos sanguíneos, soluços, retenção de água nos tecidos, sensação de frio.

Muito raros: Reacções alérgicas agudas generalizadas com uma quebra da tensão arterial e/ou dificuldade em respirar (reacções anafiláticas), ideias delirantes, estados de

excitação, perda de força física, depressão, ansiedade, confusão, disfunção sexual, sintomas de abstinência, distúrbios da coordenação, convulsões (incluindo crises clónicas e de grande mal), diminuição da acuidade visual, dificuldade em respirar (depressão respiratória), paragem respiratória (apneia), distensão abdominal dolorosa, bloqueio do tubo digestivo, dor na bexiga, urinar menos que o normal (redução da excreção urinária).

Se já utiliza *Fentanyl-ratiopharm* há algum tempo, pode suceder que *Fentanyl-ratiopharm* se torne menos eficaz para si sendo necessário um ajuste da dose (pode desenvolver tolerância). Também se pode desenvolver dependência física e pode sentir sintomas de abstinência caso pare subitamente de usar os sistemas. Sintomas de abstinência podem ser náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade e tremores.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR *Fentanyl-ratiopharm*

Manter fora do alcance e da vista das crianças, mesmo depois de utilizado. Elevadas quantidades da substância activa permanecem nos sistemas transdérmicos mesmo depois de utilizados.

Não utilize *Fentanyl-ratiopharm* após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Por razões ambientais e de segurança, tanto os sistemas usados como os não usados e também os que se encontram fora do prazo devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia para eliminação. Os sistemas usados devem ser dobrados ao meio com as partes adesivas viradas para dentro. Volte a colocar os sistemas usados na embalagem exterior e elimine-os de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregue-os ao seu farmacêutico.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de *Fentanyl-ratiopharm*

- A substância activa é o fentanilo.
Cada sistema liberta 75 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 22,5 cm² contém 12,375 mg de fentanilo.
- Os outros componentes são:
Camada adesiva: Camada adesiva de poliacrilato
Película de cobertura: Folha de polipropileno, tinta de impressão azul
Camada de libertação: Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

Qual o aspecto de *Fentanyl-ratiopharm* e conteúdo da embalagem

Fentanyl-ratiopharm é um sistema transdérmico transparente com uma face adesiva para ser colado sobre a pele. Os sistemas transdérmicos possuem uma impressão azul com a respectiva intensidade. *Fentanyl-ratiopharm* está disponível em embalagens de 3, 5, 10 ou 20 sistemas transdérmicos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
{tel}
{fax}
{e-mail}

Fabricante

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

<DE/H/0740/03/MR>

Áustria	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Alemanha	Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS
Espanha	Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG
França	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique
Países Baixos	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur
Reino Unido	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS e nomes associados (ver Anexo I)

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

fentanilo

Leia atentamente este folheto antes de tomar utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é *Fentanyl-ratiopharm* e para que é utilizado
2. Antes de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*
3. Como utilizar *Fentanyl-ratiopharm*
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar *Fentanyl-ratiopharm*
6. Outras informações

1. O QUE É FENTANYL-RATIOPHARM E PARA QUE É UTILIZADO

O fentanilo pertence a um grupo de analgésicos fortes chamados opióides.

O analgésico, fentanilo, passa lentamente do sistema, através da pele para o corpo.

Fentanyl-ratiopharm é utilizado para o tratamento de dor grave e de longa duração que só possa ser controlada de forma eficaz com analgésicos fortes.

2. ANTES DE UTILIZAR FENTANYL-RATIOPHARM

Não utilize *Fentanyl-ratiopharm*

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao fentanilo ou a qualquer outro componente do medicamento.
- se sofre de dor que só dura um período limitado, por exemplo após um procedimento cirúrgico.
- se o seu sistema nervoso central estiver muito debilitado, por exemplo por lesão cerebral.

Tome especial cuidado com *Fentanyl-ratiopharm*

AVISO:

Fentanyl-ratiopharm é um medicamento que pode ser fatal para crianças.

Esta situação também se verifica com sistemas transdérmicos usados.

Tenha em consideração que o aspecto deste medicamento pode ser tentador para uma criança.

Fentanyl-ratiopharm pode ter efeitos secundários potencialmente fatais em pessoas que não utilizam medicamentos opióides prescritos numa base regular.

Antes de começar a usar *Fentanyl-ratiopharm* informe o seu médico caso sofra de alguns dos distúrbios referidos em seguida, visto que o risco de efeitos secundários é superior e/ou o seu médico necessita de prescrever uma dose inferior de fentanilo.

- asma, depressão respiratória ou qualquer doença pulmonar
- pressão arterial baixa
- insuficiência na função hepática
- insuficiência na função renal
- caso tenha tido uma lesão na cabeça, um tumor cerebral, sinais de aumento da pressão intracraniana (por exemplo, dores de cabeça, distúrbios visuais), alterações no seu estado de consciência ou perda de consciência ou coma
- batimentos cardíacos lentos e irregulares (bradiarritmias)
- miastenia gravis (uma doença que provoca cansaço e fraqueza muscular)

Informe o seu médico caso comece a ter febre durante o tratamento, já que o aumento da temperatura corporal pode provocar a passagem de medicamento em demasia através da pele. Pela mesma razão deve evitar expor o sistema sobre a pele a calor directo como cobertores eléctricos, botijas de água quente, sauna, solário ou banhos quentes. Pode apanhar sol no exterior mas tem de proteger o sistema com um pedaço de tecido durante os dias quentes de Verão.

Podem ser desenvolvidas tolerância e dependência física ou psicológica caso use *Fentanyl-ratiopharm* durante um período alargado. No entanto, isto raramente se observa durante o tratamento da dor provocada por cancro.

Caso seja um doente idoso ou caso esteja em muito má condição física (caquético) o seu médico irá monitorizá-lo com mais cuidado, visto que pode ser necessário prescrever uma dose mais baixa.

Os sistemas não devem ser cortados em pedaços mais pequenos porque não foram demonstradas a qualidade, a eficácia e a segurança de sistemas assim divididos.

Crianças

Fentanyl-ratiopharm não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 12 anos visto que a experiência de utilização em crianças é limitada. Pode ser aberta uma excepção caso o médico tenha expressamente prescrito *Fentanyl-ratiopharm*.

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* com outros medicamentos

Por favor informe o seu médico se utilizar barbitúricos (utilizados para o tratamento das perturbações do sono), buprenorfina, nalbufina e pentazocina (outros analgésicos potentes). Não é recomendado o seu uso com *Fentanyl-ratiopharm*.

Caos esteja simultaneamente a tomar medicamentos que afectem a função cerebral é mais provável que desenvolva efeitos secundários especialmente dificuldade em respirar. Isto aplica-se, por exemplo, a:

- medicamentos usados para tratar a ansiedade (tranquilizantes)
- medicamentos usados para tratar a depressão (antidepressivos)
- medicamentos usados para tratar distúrbios do foro psicológico (neurolépticos)
- anestésicos, se pensa que vai receber uma anestesia, informe o seu médico ou dentista que está a usar *Fentanyl-ratiopharm*
- medicamentos para tratar distúrbios do sono (hipnóticos, sedativos, barbitúricos)
- medicamentos usados para tratar alergias ou enjoos em viagens (anti-histamínicos/antieméticos)
- outros analgésicos fortes (opioides)
- álcool

Não deve tomar os medicamentos listados em seguida ao mesmo tempo que estiver a usar *Fentanyl-ratiopharm*, a menos que seja monitorizado de perto pelo seu médico.

Estes medicamentos podem aumentar os efeitos e os efeitos secundários de *Fentanyl-ratiopharm*. Isto aplica-se, por exemplo, a:

- ritonavir (usado para tratar SIDA)
- cetoconazol, itraconazol (usado para tratar doenças fúngicas)

- diltiazem (usado para tratar doenças cardíacas)
- cimetidina (usada para tratar doenças gastrointestinais)
- antibióticos macrolídios (usados para tratar infecções)

Informe o seu médico se estiver a tomar inibidores da MAO (por exemplo, moclobemida contra a depressão ou selegelina contra a doença de Parkinson) ou os tenha tomado nos últimos 14 dias. Caso estes medicamentos sejam tomados em conjunto a sua toxicidade pode aumentar.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* com alimentos e bebidas

O uso simultâneo de *Fentanyl-ratiopharm* e de bebidas alcoólicas aumenta o risco de reacções adversas graves, e pode provocar dificuldades respiratórias, uma quebra de pressão arterial, sedação profunda e coma.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não é aconselhado usar *Fentanyl-ratiopharm* durante o trabalho de parto e o parto (incluindo cesariana) dado que o fentanilo pode provocar problemas respiratórios na criança recém-nascida. Se engravidar durante o tratamento com *Fentanyl-ratiopharm*, consulte o seu médico. *Fentanyl-ratiopharm* não deve ser usado durante a gravidez e o aleitamento excepto quando estritamente necessário. A segurança da utilização durante a gravidez não foi determinada. O fentanilo passa para o leite materno e pode provocar efeitos secundários na criança lactente tais como sedação e depressão respiratória. Todo o leite materno produzido durante o tratamento ou nas 72 horas seguintes à remoção do sistema deve ser eliminado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de *Fentanyl-ratiopharm* sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Isto é expectável sobretudo no início do tratamento, aquando da alteração de dosagem e também em relacionado com álcool ou tranquilizantes. Se tem vindo a usar a mesma dose de *Fentanyl-ratiopharm* durante um longo período de tempo, o seu médico pode decidir que lhe é permitido conduzir e utilizar máquinas perigosas. Não conduza nem utilize máquinas perigosas enquanto estiver a usar *Fentanyl-ratiopharm*, excepto se o seu médico o informar que isso lhe é permitido.

3. COMO UTILIZAR *Fentanyl-ratiopharm*

Utilizar *Fentanyl-ratiopharm* sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha alguma dúvida.

O seu médico irá decidir qual a intensidade de *Fentanyl-ratiopharm* mais indicada para si. O seu médico irá basear a decisão: na intensidade da sua dor, na sua condição geral e no tipo de tratamento de dor que já recebeu até ao momento.

De acordo com a sua reacção a intensidade do sistema ou o número de sistemas poderão necessitar de ser ajustados. O efeito é alcançado no prazo de 24 horas após a aplicação do primeiro sistema e os efeitos diminuem gradualmente após a remoção do sistema. Não descontinue o tratamento sem consultar o seu médico.

O primeiro sistema que aplicar irá começar lentamente a fazer efeito, podendo demorar cerca de um dia, pelo que o seu médico poderá prescrever-lhe analgésicos adicionais até que o seu fentanilo sistema transdérmico produza um efeito completo. Após este momento, o *Fentanyl-ratiopharm* deverá ajudar a aliviar a dor de forma contínua e deverá conseguir para de tomar os analgésicos adicionais. No entanto, por vezes, ainda poderá necessitar de analgésicos adicionais.

Como aplicar *Fentanyl-ratiopharm*

- Escolha uma zona plana da parte superior do seu corpo (tronco) ou da zona superior do seu braço, onde a pele não tenha pêlos, cortes, borbulhas, ou outras lesões cutâneas. A área do corpo não pode ter sido irradiada por terapia de radiação.
- Se a pele tiver pêlos, corte os pêlos com tesoura. Não use lâmina, porque a depilação irrita a pele. Caso a pele necessite de ser lavada, lave-a com água. Não use sabão, óleo, loções, álcool ou outros agentes de limpeza que possam irritar a pele. A pele deve estar totalmente seca antes da aplicação do sistema.
- O sistema deve ser aplicado imediatamente após a abertura da embalagem. Quando a cobertura de libertação é retirada, o sistema é aplicado fazendo pressionando-o firmemente contra a pele com a palma da mão durante cerca de 30 segundos para garantir que o sistema adere bem à pele. Verifique cuidadosamente que o sistema adere bem nas extremidades.
- Um sistema transdérmico fentanilo é normalmente usado durante 72 horas (3 dias). Na embalagem exterior pode anotar a data e a hora a que aplicou o sistema. Isto pode ajudá-lo a lembrar da altura de substituir o sistema.
- O local de aplicação do sistema não deve ser exposto a calor proveniente de fontes caloríficas externas (ver “Tomar especial cuidado com *Fentanyl-ratiopharm*”).
- Como o sistema transdérmico está protegido por uma película de cobertura exterior à prova de água, também pode ser usado durante o duche.
- Nas crianças, a parte superior das costas é o local mais indicado para aplicar o sistema, para minimizar a probabilidade da criança remover o sistema.

Como substituir o sistema transdérmico

- Remova o sistema após o período indicado pelo seu médico. Na maioria dos casos após 72 horas (3 dias), em alguns doentes após 48 horas (2 dias). Normalmente o sistema não sai sozinho. Caso permaneçam na pele resíduos do sistema após a sua remoção, podem ser limpos usando uma quantidade abundante de água e sabão.
- Dobre o sistema usado ao meio de modo a que as extremidades adesivas se colem uma à outra. Volte a colocar os sistemas usados na embalagem exterior e elimine-os de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregue-os ao seu farmacêutico.
- Aplique um novo sistema como descrito anteriormente mas numa zona diferente da pele. Deve deixar passar pelo menos 7 dias antes de voltar a colocar um sistema sobre a mesma zona.

Se utilizar mais *Fentanyl-ratiopharm* do que deveria

Se tiver aplicado mais sistemas do que o prescrito, remova os sistemas e contacte o seu médico ou hospital para saber a respectiva opinião sobre o risco.

O sinal mais frequente de sobredosagem é uma redução da capacidade respiratória. Os sintomas consistem no facto da pessoa respirar anormalmente devagar ou de forma fraca. Caso isto ocorra – remova os sistemas e contacte imediatamente um médico. Enquanto espera pelo médico, mantenha a pessoa deserta falando com ela ou abanando-a periodicamente.

Outros sinais e sintomas de sobredosagem são sonolência, temperatura corporal baixa, frequência cardíaca reduzida, sedação profunda, perda de coordenação muscular, constrição das pupilas e convulsões.

Caso se tenha esquecido de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*

Não use em quaisquer circunstâncias uma dose a dobrar.

Deve substituir o seu sistema à mesma hora do dia a cada três dias (cada 72 horas), excepto se a indicação do médico for diferente. Caso se esqueça, substitua o seu sistema assim que se lembrar. Se o atraso na substituição do sistema for demasiado grande deve informar o seu médico pois pode necessitar de analgésicos adicionais.

Se parar de utilizar *Fentanyl-ratiopharm*

Se desejar interromper ou parar o tratamento, deve sempre consultar o seu médico sobre as razões da descontinuação e sobre a continuação do tratamento.

A utilização prolongada de *Fentanilo sistema transdérmico* pode provocar dependência física. Caso pare de usar os sistemas pode sentir-se mal.

Como o risco de sintomas de abstinência é superior se o tratamento for parado repentinamente, nunca deve parar o tratamento com *Fentanilo sistema transdérmico* por sua decisão individual, mas sempre consultar previamente o seu médico.

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

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, *Fentanyl-ratiopharm* pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A avaliação de efeitos secundários é baseada nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes	<i>mais de 1 em 10 doentes</i>
Frequentes	<i>menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 doentes</i>
Pouco frequentes	<i>menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1.000 doentes</i>
Raros	<i>menos de 1 em 1.000, mas mais de 1 em 10.000 doentes</i>
Muito raros	<i>menos de 1 em 10.000 doentes, incluindo casos isolados</i>

Caso ocorra alguns dos seguintes efeitos secundários, muito raros e graves, pare o tratamento e imediatamente informe o seu médico ou dirija-se a um hospital: depressão respiratória grave (falta de ar grave, respiração crepitante) ou bloqueio completo do tubo digestivo (dor convulsiva, vômitos, flatulência).

Outros efeitos secundários

Muito frequentes: Sonolência, dores de cabeça, tonturas, náuseas, vômitos, obstipação, sudação, comichão. A comichão desaparece normalmente um dia após a remoção do sistema.

Frequentes: Sensação de sonolência ou cansaço não habituais (efeito depressor sobre a função cerebral), nervosismos, perda de apetite, boca seca, dor de estômago, reacções cutâneas no local de aplicação.

Pouco frequentes: Sensação de alegria não natural, perda de memória, dificuldades em dormir, alucinações, agitação, tremor, distúrbios da sensibilidade, distúrbios do discurso, diminuição ou aumento da tensão arterial e da taxa cardíaca, dificuldades em respirar, diarreia, dificuldades em urinar, erupções cutâneas, vermelhidão cutânea (eritema). As erupções e a vermelhidão cutâneas normalmente desaparecem no prazo de um dia após a remoção do sistema.

Raros: Batimento cardíaco irregular, dilatação dos vasos sanguíneos, soluços, retenção de água nos tecidos, sensação de frio.

Muito raros: Reacções alérgicas agudas generalizadas com uma quebra da tensão arterial e/ou dificuldade em respirar (reacções anafiláticas), ideias delirantes, estados de

excitação, perda de força física, depressão, ansiedade, confusão, disfunção sexual, sintomas de abstinência, distúrbios da coordenação, convulsões (incluindo crises clónicas e de grande mal), diminuição da acuidade visual, dificuldade em respirar (depressão respiratória), paragem respiratória (apneia), distensão abdominal dolorosa, bloqueio do tubo digestivo, dor na bexiga, urinar menos que o normal (redução da excreção urinária).

Se já utiliza *Fentanyl-ratiopharm* há algum tempo, pode suceder que *Fentanyl-ratiopharm* se torne menos eficaz para si sendo necessário um ajuste da dose (pode desenvolver tolerância). Também se pode desenvolver dependência física e pode sentir sintomas de abstinência caso pare subitamente de usar os sistemas. Sintomas de abstinência podem ser náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade e tremores.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR *Fentanyl-ratiopharm*

Manter fora do alcance e da vista das crianças, mesmo depois de utilizado. Elevadas quantidades da substância activa permanecem nos sistemas transdérmicos mesmo depois de utilizados.

Não utilize *Fentanyl-ratiopharm* após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Por razões ambientais e de segurança, tanto os sistemas usados como os não usados e também os que se encontram fora do prazo devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia para eliminação. Os sistemas usados devem ser dobrados ao meio com as partes adesivas viradas para dentro. Volte a colocar os sistemas usados na embalagem exterior e elimine-os de acordo com as exigências locais ou sempre que possível entregue-os ao seu farmacêutico.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de *Fentanyl-ratiopharm*

- A substância activa é o fentanilo.
Cada sistema liberta 100 microgramas de fentanilo por hora. Cada sistema de 30 cm² contém 16,5 mg de fentanilo.
- Os outros componentes são:
Camada adesiva: Camada adesiva de poliacrilato
Película de cobertura: Folha de polipropileno, tinta de impressão azul
Camada de libertação: Folha de tereftalato de polietileno (siliconizado)

Qual o aspecto de *Fentanyl-ratiopharm* e conteúdo da embalagem

Fentanyl-ratiopharm é um sistema transdérmico transparente com uma face adesiva para ser colado sobre a pele. Os sistemas transdérmicos possuem uma impressão azul com a respectiva intensidade. *Fentanyl-ratiopharm* está disponível em embalagens de 3, 5, 10 ou 20 sistemas transdérmicos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
{tel}
{fax}
{e-mail}

Fabricante

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

<DE/H/0740/04/MR>

Áustria	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Alemanha	Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS
Espanha	Fentanilo Matrix ratiomed 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG
França	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique
Países Baixos	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur
Reino Unido	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]