

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fentanyl TTS Sandoz 25 µg/h plasture transdermic

Fentanyl TTS Sandoz 50 µg/h plasture transdermic

Fentanyl TTS Sandoz 75 µg/h plasture transdermic

Fentanyl TTS Sandoz 100 µg/h plasture transdermic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

25 µg/h plasture transdermic

Fiecare plasture eliberează 25 micrograme fentanil pe oră. Fiecare plasture de 10,5 cm² conține fentanil 4,2 mg.

50 µg/h plasture transdermic

Fiecare plasture eliberează 50 micrograme fentanil pe oră. Fiecare plasture de 21 cm² conține fentanil 8,4 mg.

75 µg/h plasture transdermic

Fiecare plasture eliberează 75 micrograme fentanil pe oră. Fiecare plasture de 31,5 cm² conține fentanil 12,6 mg.

100 µg/h plasture transdermic

Fiecare plasture eliberează 100 micrograme fentanil pe oră. Fiecare plasture de 42 cm² conține fentanil 16,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasture transdermic

Plasture transdermic circular, oblong, transparent, imprimat pe folia protectoare cu:

“fentanil 25 µg/oră”

“fentanil 50 µg/oră”

“fentanil 75 µg/oră”

“fentanil 100 µg/oră”

Plasturele constă într-o folie protectoare (care trebuie îndepărtată înainte de aplicarea plasturelui) și două straturi funcționale: o matrice auto-adezivă care conține fentanil și o folie de susținere impermeabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Fentanyl TTS Sandoz este indicat pentru tratamentul durerii cronice, severe, care necesită administrare continuă, pe termen lung, de opioide.

Copii

Tratamentul pe termen lung al durerii cronice, severe, la copiii cu vârsta de peste 2 ani care au primit tratament cu opioide.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele de fentanil din plasturii transdermici trebuie să fie individualizate pe baza stării pacientului și trebuie evaluate la intervale regulate după aplicare. Trebuie folosită cea mai mică doză eficientă. Plasturii sunt concepuți să elibereze aproximativ 25, 50, 75 și 100 mcg/oră fentanil în circulația sistemică, ceea ce reprezintă aproximativ 0,6, 1,2, 1,8 și respectiv 2,4 mg pe zi.

Seleția dozei inițiale

Doza de inițiere adecvată pentru plasturii de fentanil trebuie să se bazeze pe consumul curent de opioide al pacientului. Se recomandă ca plasturii cu fentanil să fie utilizați la pacienții care au dovedit toleranță la opioide. Alți factori care trebuie luați în considerare sunt starea generală curentă și starea medicală a pacientului, inclusiv dimensiunile corpului, vârsta, gradul de debilitare, precum și gradul de toleranță la opioide.

Adulți

Pacienți cu toleranță la opioide

Pentru a converti pacienții cu toleranță la opioide de la tratamentul cu opioide administrate pe cale orală sau parenterală la tratamentul cu Fentanyl TTS Sandoz trebuie avută în vedere conversia potenței echianalgezice prezentată mai jos. Doza poate fi ulterior ajustată în sus sau în jos, dacă este necesar, în trepte de 12,5 sau 25 mcg/oră pentru a atinge cea mai mică doză adecvată a plasturilor cu fentanil în funcție de răspuns și de necesitatea de a administra un analgezic suplimentar.

Pacienți la care nu s-au administrat anterior opioide

În general, calea de administrare transdermică nu este recomandată la pacienții la care nu s-au administrat opioide anterior. Trebuie luate în considerare căi de administrare alternative (orală, parenterală). Pentru a preveni supradozajul se recomandă ca la pacienții la care nu s-au administrat anterior opioide să se administreze doze mici de opioide cu eliberare imediată (de exemplu morfină, hidromorfonă, oxicodonă, tramadol și codeină) care trebuie titrate până când se atinge o doză analgezică echivalentă cu plasturii de fentanil cu o rată de eliberare de 12,5 mcg/oră sau 25 mcg/oră. Pacienții pot fi trecuți apoi pe tratamentul cu Fentanyl TTS Sandoz.

În situația în care începerea tratamentului cu opioide orale nu este considerată a fi posibilă și se consideră că utilizarea plasturilor cu fentanil este singura opțiune adecvată pentru pacienții la care nu s-au administrat opioide anterior, trebuie luată în considerare numai cea mai mică doză de start (de exemplu 12,5 mcg/oră). În astfel de situații, pacientul trebuie monitorizat cu atenție. Chiar dacă la inițierea tratamentului la pacienții care nu au fost tratați anterior cu opioide se utilizează cea mai mică doză de Fentanyl TTS Sandoz, există posibilitatea apariției unei hipoventilații grave sau care pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Conversia potenței echianalgezice

La pacienții care iau în prezent analgezice opioide, doza de start de Fentanyl TTS Sandoz trebuie să fie în funcție de doza zilnică anterioară de opioid. Pentru a calcula doza adecvată de start de Fentanyl TTS Sandoz, trebuie urmați pașii de mai jos.

1. Se calculează doza de opioid corespunzătoare la 24 de ore (mg/zi) care este utilizată în mod curent.
2. Se convertește această cantitate la doza echianalgezică de morfină administrată oral pentru 24 de ore folosind factorii de multiplicare din Tabelul 1 pentru calea de administrare adecvată.

3. Pentru a obține doza de Fentanyl TTS Sandoz corespunzătoare la doza echianalgezică de morfină calculată pentru 24 de ore, se folosește Tabelul 2 sau Tabelul 3 pentru conversie, după cum urmează:
 - a. Tabelul 2 este pentru pacienții adulți care necesită schimbarea opioidelor sau care sunt mai puțin stabili din punct de vedere clinic (rata de conversie de la doza de morfină administrată oral la doza de fentanyl administrat transdermic este de aproximativ 150:1).
 - b. Tabelul 3 este pentru pacienții adulți care sunt sub un regim de tratament cu opioide stabil și bine tolerat (rata de conversie de la doza de morfină administrată oral la doza de fentanyl administrat transdermic este de aproximativ 100:1).

Tabelul 1: Tabel de conversie – Factori de multiplicare pentru conversia dozei zilnice anterioare de opioide la doza echianalgezică de morfină administrată oral pentru 24 de ore (mg/zi opioid anterior x Factor = doza echianalgezică de morfină administrată oral pentru 24 de ore)

Opioid anterior	Calea de administrare	Factor de multiplicare
morfină	orală	1 ^a
	parenterală	3
buprenorfină	sublinguală	75
	parenterală	100
codeină	orală	0,15
	parenterală	0,23 ^b
diamorfină	orală	0,5
	parenterală	6 ^b
fentanyl	orală	-
	parenterală	300
hidromorfonă	orală	4
	parenterală	20 ^b
ketobemidonă	orală	1
	parenterală	3
levorfanol	orală	7,5
	parenterală	15 ^b
metadonă	orală	1,5
	parenterală	3 ^b
oxicononă	orală	1,5
	parenterală	3
oximorfonă	rectală	3
	parenterală	30 ^b
petidină	orală	-
	parenterală	0,4 ^b
tapentadol	orală	0,4
	parenterală	-
tramadol	orală	0,25
	parenterală	0,3

- a Potența morfinei administrate oral/IM se bazează pe experiența clinică la pacienții cu durere cronică.
- b Pe baza studiilor cu doză unică în care o doză IM din fiecare substanță prezentată în tabel a fost comparată cu morfina pentru a determina potența relativă. Dozele orale sunt cele recomandate atunci când se face trecerea de la calea de administrare parenterală la calea de administrare orală.

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

Tabelul 2: Doza inițială de Fentanyl TTS Sandoz recomandată pe baza dozei zilnice de morfină administrată oral (pentru pacienții care necesită schimbarea opioidelor sau care sunt mai puțin stabili din punct de vedere clinic: rata de conversie de la doza de morfină administrată oral la doza de fentanil administrată transdermic este de aproximativ 150:1)¹

Doza zilnică de morfină administrată oral (mg/zi)	Doza de Fentanyl TTS Sandoz (mcg/oră)
< 90	12,5
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹ În studiile clinice aceste intervale de doze zilnice de morfină administrată oral au fost utilizate ca bază pentru conversia în doze de plasturi transdermici cu fentanil.

Tabelul 3: Doza inițială de Fentanyl TTS Sandoz recomandată pe baza dozei zilnice de morfină administrată oral (pentru pacienții care sunt sub un regim de tratament cu opioide stabil și bine tolerat: rata de conversie de la doza de morfină administrată oral la doza de fentanil administrat transdermic este de aproximativ 100:1)

Doza zilnică de morfină administrată oral (mg/zi)	Doza de Fentanyl TTS Sandoz (mcg/oră)
≤ 44	12,5
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Evaluarea inițială a efectului analgezic maxim al Fentanyl TTS Sandoz nu poate fi făcută înainte ca plasturele să fie purtat timp de 24 de ore. Această întârziere este datorată creșterii treptate a concentrației serice de fentanil în interval de 24 de ore după aplicarea inițială a plasturelui.

Prin urmare, tratamentul analgezic anterior trebuie eliminat treptat după aplicarea dozei inițiale, până când este atinsă eficacitatea analgezică cu Fentanyl TTS Sandoz.

Stabilirea dozelor și tratamentul de întreținere

Plasturele de Fentanyl TTS Sandoz trebuie înlocuit la fiecare 72 ore.

Doza trebuie stabilită individual pe baza consumului zilnic mediu de analgezice suplimentare, până când se atinge un echilibru între eficacitatea analgezică și tolerabilitate. Ajustarea dozelor trebuie realizată, în mod normal, în trepte de 12,5 mcg/oră sau 25 mcg/oră, cu toate că trebuie luate în considerare necesarul de analgezice suplimentare (morfină administrată pe cale orală 45/90 mg/zi $\approx$ Fentanyl TTS Sandoz 12,5/25 mcg/oră) și starea de durere a pacientului. După o creștere a dozei, pot fi necesare până la 6 zile pentru ca pacientul să ajungă la echilibru cu noua doză. Prin urmare, după o creștere a dozei, pacientul trebuie să poarte plasturele cu doza mai mare timp de 2 aplicații a câte 72 de ore înainte de a face orice creștere suplimentară a dozei.

Pentru doze mai mari de 100 mcg/oră poate fi utilizat mai mult de un plasture de Fentanyl TTS Sandoz. Pacienții pot necesita doze suplimentare periodice de analgezic cu acțiune pe termen scurt pentru durerea episodică intensă. Unii pacienți pot necesita metode suplimentare sau alternative de administrare de opioid atunci când doza de fentanil plasturi este mai mare de 300 mcg/oră.

În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luate în considerare posibilitatea hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii de bază (vezi pct. 4.4).

Dacă efectul analgezic este insuficient doar în timpul primei aplicări, plasturele de fentanil poate fi înlocuit după 48 de ore cu un plasture de aceeași doză, sau doza poate fi crescută după 72 de ore.

Dacă plasturele trebuie înlocuit (de exemplu dacă plasturele cade) înainte de 72 de ore, trebuie aplicat un plasture de aceeași doză pe o altă porțiune de piele. Acest lucru poate duce la concentrații serice crescute (vezi pct. 5.2) și pacientul trebuie monitorizat cu atenție.

Durata și obiectivele tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu Fentanyl TTS Sandoz, trebuie convenită împreună cu pacientul o strategie de tratament, care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de abordare terapeutică a durerii. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient, pentru a evalua necesitatea tratamentului continuu, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta doza, dacă este necesar. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului cu plasturi transdermici de fentanil

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu plasturi de fentanil, înlocuirea cu alte opioide trebuie să se facă treptat, pornind de la o doză scăzută și crescând-o treptat. Aceasta se datorează faptului că valorile concentrației plasmatice de fentanil scad treptat după îndepărtarea plasturilor. Poate dura 20 de ore sau mai mult până când concentrația plasmatică de fentanil se reduce cu 50%. În general, întreruperea tratamentului analgezic cu opioide trebuie realizată treptat pentru a preveni simptomele de sevraj (vezi pct. 4.4 și 4.8). Au existat raportări privind faptul că întreruperea rapidă a analgezicelor opioide la pacienții care sunt dependenți fizic de opioide a dus la simptome grave de sevraj și durere necontrolată. Reducerea progresivă trebuie să se bazeze pe doza individuală, durata tratamentului și răspunsul pacientului în ceea ce privește durerea și simptomele de sevraj. Pacienții care urmează un tratament de lungă durată pot avea nevoie de o reducere mai graduală. Pentru pacienții care au fost tratați pentru o perioadă scurtă, poate fi luat în considerare un program de reducere mai rapid.

Simptomele de sevraj la opioide sunt posibile la unii pacienți după conversie sau după ajustarea dozei. Tabelele 1, 2, și 3 trebuie utilizate numai pentru conversia de la alte opioide la Fentanyl TTS Sandoz și nu de la Fentanyl TTS Sandoz la alte terapii pentru a evita supraestimarea noii doze de analgezic și posibila apariție a supradozajului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie monitorizați cu atenție și doza trebuie stabilită individual pe baza stării pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu opioide, tratamentul trebuie luat în considerare doar dacă beneficiile depășesc riscurile. În aceste cazuri, pentru tratamentul inițial trebuie luați în considerare doar plasturii cu doza de 12,5 mcg/oră.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică trebuie monitorizați cu atenție și doza trebuie stabilită individual pe baza stării pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu opioide, care au insuficiență renală sau hepatică, tratamentul trebuie luat în considerare doar dacă beneficiile depășesc riscurile. În aceste cazuri, pentru tratamentul inițial trebuie luați în considerare doar plasturii cu doza de 12,5 mcg/oră.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta de 16 ani și peste

Urmați indicațiile privind dozele pentru adulți.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani

Plasturii transdermici de fentanil trebuie administrați numai la acei pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani) cu toleranță la opioide care sunt tratați deja cu echivalentul a cel puțin 30 mg morfină administrată oral. Pentru schimbarea tratamentului la copii și adolescenți de la opioide administrate oral sau parenteral la plasturi cu fentanil, se utilizează Tabelul 1 (*Conversia potenței echianalgezice*) și Tabelul 4 privind dozele recomandate pentru plasturii de fentanil pe baza dozei zilnice de morfină administrată oral.

Tabelul 4: Dozele recomandate pentru plasturii de fentanil pentru pacienții copii și adolescenți¹, pe baza dozei zilnice de morfină administrată oral²

Doza zilnică de morfină administrată oral (mg/zi)	Doza de Fentanyl TTS Sandoz (mcg/oră)
30-44	12,5
45-134	25

¹ Conversia la plasturi de fentanil cu doze mai mari de 25 mcg/oră la pacienții copii și adolescenți este la fel cu cea de la adulți (vezi Tabelul 2).

² În studiile clinice aceste intervale pentru dozele de morfină administrată oral au fost utilizate ca bază pentru conversia la doze de plasturi de fentanil.

În două studii efectuate la copii și adolescenți, doza necesară de plasturi transdermici cu fentanil a fost calculată cu prudență: Dozele de 30 mg până la 44 mg morfină administrată oral pe zi sau doze echivalente de opioide au fost înlocuite de un platur de fentanil cu doza de 12,5 mcg/oră. Trebuie menționat că această schemă de conversie pentru copii se aplică doar în cazul schimbării tratamentului de la morfină administrată pe cale orală (sau echivalenți ai acesteia) la plasturii de fentanil. Schema de conversie nu trebuie utilizată pentru schimbarea tratamentului de la Fentanyl TTS Sandoz la alte opioide, deoarece poate apărea supradozajul.

Efectul analgezic al primei doze de plasturi de fentanil nu va fi optim în primele 24 de ore. De aceea, în timpul primelor 12 ore după trecerea la tratamentul cu plasturi transdermici de fentanil, pacientului trebuie să i se administreze analgezicul utilizat anterior în aceeași doză. În următoarele 12 ore, acest

analgezic va fi administrat conform necesităților clinice.

Se recomandă monitorizarea pacientului pentru observarea reacțiilor adverse, care pot include hipoventilație, timp de cel puțin 48 de ore după inițierea tratamentului cu plasturi de fentanil sau după creșterea dozei (vezi pct. 4.4).

Fentanyl TTS Sandoz nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Stabilirea dozelor și tratamentul de întreținere la copii

Plasturele de Fentanyl TTS Sandoz trebuie înlocuit la fiecare 72 de ore. Doza trebuie stabilită individual până când se atinge un echilibru între eficacitatea analgezică și tolerabilitate. Doza nu trebuie crescută la intervale mai mici de 72 de ore. Dacă efectul analgezic al plasturilor de fentanil este insuficient, trebuie administrat suplimentar morfină sau un alt opioid cu acțiune de scurtă durată. În funcție de necesitățile analgezice suplimentare și de stadiul durerii la copil, se poate decide creșterea dozei. Ajustarea dozelor trebuie să fie făcută în trepte de 12,5 mcg/oră.

Mod de administrare

Fentanyl TTS Sandoz este pentru administrare transdermică.

Plasturii transdermici cu fentanil trebuie aplicați pe pielea neiritată și neiradiată pe o suprafață plană a trunchiului, sau pe partea superioară a brațelor.

La copiii mici, partea superioară a spatelui este locul preferat pentru a minimiza posibilitatea îndepărtării plasturelui de către copii.

Părul de pe locul de aplicare (este de preferat o zonă fără păr) trebuie tuns (nu ras) înainte de aplicarea plasturelui. În cazul în care locul de aplicare a plasturelui de fentanil necesită curățare înainte de aplicarea plasturelui, curățarea trebuie să se facă cu apă curată. Nu trebuie utilizate săpunuri, uleiuri, loțiuni sau orice alți agenți de curățare care ar putea irita pielea sau ar putea afecta caracteristicile acesteia. Pielea trebuie să fie complet uscată înainte de aplicarea plasturelui. Plasturii trebuie inspectați înainte de utilizare. Plasturii care sunt tăiați, rupți sau deteriorați în orice fel nu trebuie utilizați.

Fentanyl TTS Sandoz trebuie imediat aplicat după înlăturarea din ambalajul sigilat. Pentru a scoate plasturele din plicul de protecție, localizați creștătura pretăiată pentru rupere. Trageți de capăt până se deschide complet plicul. Apoi deschideți plicul de-a lungul ambelor părți și pliați plicul pentru a se deschide ca o carte.

Folia protectoare a plasturelui are două părți. Îndepărtați primul strat protector trăgând dinspre centrul plasturelui. Evitați să atingeți partea adezivă a plasturelui. Apăsați partea adezivă a plasturelui pe piele. Înlăturați și cealaltă parte a stratului protector și presăți pe piele toată suprafața plasturelui cu palma timp de 30 secunde. Asigurați-vă că marginile plasturelui sunt lipite bine. Apoi se spală mâinile cu apă curată.

Fentanyl TTS Sandoz poate fi purtat continuu timp de 72 de ore. Un nou plasture trebuie apoi aplicat pe o zonă diferită de piele după îndepărtarea plasturelui transdermic anterior. Trebuie să treacă câteva zile până când se poate aplica un plasture nou pe aceeași zonă de piele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Dureri acute sau dureri postoperatorii, deoarece stabilirea treptată a dozei nu este posibilă în cazul utilizării de scurtă durată și pentru că există posibilitatea unei hipoventilații severe sau care poate pune viața în pericol.

Depresie respiratorie severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care au manifestat reacții adverse grave trebuie monitorizați timp de cel puțin 24 de ore sau mai mult după îndepărtarea plasturei de fentanil, după cum indică simptomele, deoarece concentrațiile plasmatice de fentanil scad treptat și se reduc cu aproximativ 50% după 20 până la 27 ore.

Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie instruiți că Fentanyl TTS Sandoz conține o substanță activă într-o cantitate care poate fi letală, în special pentru un copil. În consecință, aceștia nu trebuie să lase plasturii la vederea și îndemâna copiilor, atât înainte cât și după utilizare.

Din cauza riscurilor, inclusiv a riscului de deces, asociate cu ingerarea accidentală, utilizarea necorespunzătoare și abuzul, pacienții și îngrijitorii lor trebuie sfătuiți să păstreze Fentanyl TTS Sandoz într-un loc sigur și securizat, care nu este accesibil de către alte persoane.

Pacienți care nu au fost tratați anterior și care nu tolerează opioide

Utilizarea plasturilor de fentanil la pacienții la care nu au fost utilizate anterior opioide a fost asociată cu cazuri foarte rare de deprimare respiratorie semnificativă și/sau cazuri letale atunci când sunt utilizate ca terapie opioidă inițială, în special la pacienții cu dureri care nu sunt cauzate de cancer. Posibilitatea apariției hipoventilației grave sau care poate pune viața în pericol există chiar dacă este folosită cea mai mică doză de Fentanyl TTS Sandoz la inițierea tratamentului la pacienții care nu au fost tratați anterior cu opioide, în special la vârstnici, sau pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. Tendința de dezvoltare a toleranței variază în mare măsură de la un individ la altul. Se recomandă ca plasturii cu fentanil să fie utilizați la pacienții care au demonstrat toleranță la opioide (vezi pct. 4.2).

Deprimare respiratorie

Unii pacienți pot manifesta deprimare respiratorie semnificativă la administrarea plasturilor de fentanil; pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea acestor efecte. Deprimarea respiratorie poate persista și după înlăturarea plasturilor de fentanil. Incidența apariției deprimării respiratorii crește pe măsură ce este crescută doza plasturilor de fentanil (vezi pct. 4.9).

Opioidele pot provoca tulburări respiratorii legate de somn, inclusiv apnee centrală în somn (CSA) și hipoxie în timpul somnului. Consumul de opioide crește riscul de CSA într-un mod dependent de doză. La pacienții care prezintă CSA, trebuie luată în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Riscul utilizării concomitente cu deprimante ale Sistemului Nervos Central (SNC), incluzând medicamente sedative precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, alcool și narcotice deprimante SNC

Utilizarea concomitentă de fentanil plasturi transdermici cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, alcool sau narcotice deprimante SNC, poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și moarte. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament.

Dacă se ia decizia de a prescrie plasturi transdermici de fentanil concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora pentru a cunoaște aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Boală pulmonară cronică

Plasturii de fentanil pot determina mai multe reacții adverse la pacienții cu boală cronică obstructivă sau alte boli pulmonare. La astfel de pacienți, opioidele pot diminua stimularea centrilor respiratorii și pot crește rezistența căilor aeriene.

Efectele tratamentului pe termen lung și toleranța

La toți pacienții, toleranța la efectele analgezice, hiperalgezia, dependența fizică și dependența psihologică se pot dezvolta la administrarea repetată de opioide, în timp ce toleranța incompletă este dezvoltată pentru unele reacții adverse, cum ar fi constipația indusă de opioide. În special la pacienții cu durere cronică non-canceroasă, s-a raportat că aceștia ar putea să nu experimenteze o ameliorare

semnificativă a intensității durerii în urma tratamentului continuu cu opioide pe termen lung. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient, pentru a evalua necesitatea tratamentului continuu (vezi pct. 4.2). Când se decide că nu există niciun beneficiu pentru continuare, trebuie aplicată o scădere treptată a dozei pentru a controla simptomele de sevraj.

Nu întrerupeți brusc administrarea plasturelui de fentanil la un pacient dependent fizic de opioide. Sindromul de sevraj la medicament poate apărea la întreruperea bruscă a terapiei sau la reducerea dozei. Au existat rapoarte privind faptul că reducerea rapidă a dozei plasturelui de fentanil la un pacient dependent fizic de opioide poate duce la simptome grave de sevraj și durere necontrolată (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8). Când un pacient nu mai necesită terapie, este recomandat să se reducă treptat doza pentru a minimiza simptomele de sevraj. Reducerea de la o doză mare poate dura săptămâni până la luni.

Sindromul de sevraj la opioide se caracterizează prin unele sau toate dintre următoarele: neliniște, lăcrimare, rinoree, căscat, transpirație, frisoane, mialgii, midriază și palpitații. De asemenea, pot apărea și alte simptome, inclusiv iritabilitate, agitație, anxietate, hiperkinezie, tremor, slăbiciune, insomnie, anorexie, crampe abdominale, greață, vărsături, diaree, creșterea tensiunii arteriale, creșterea frecvenței respiratorii sau a ritmului cardiac.

Tulburarea consumului de opioide (abuz și dependență)

Utilizarea repetată a Fentanyl TTS Sandoz poate duce la tulburarea consumului de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea eronată intenționată a Fentanyl TTS Sandoz poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de a dezvolta TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări legate de consumul de substanțe (inclusiv tulburare de consum de alcool), la consumatorii actuali de tutun sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de ex. depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate). Înainte de începerea tratamentului cu Fentanyl TTS Sandoz și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și planul de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții tratați cu medicamente opioide ar trebui monitorizați pentru semne de TCO, cum ar fi comportamentul de căutare a drogurilor (de exemplu, solicitări prea devreme de re aprovizionare), în special la pacienții cu risc crescut. Aceasta include revizuirea concomitentă a opioidelor și a medicamentelor psihoactive (cum ar fi benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie luată în considerare consultarea unui specialist în dependență dacă urmează să apară întreruperea tratamentului cu opioide (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni ale sistemului nervos central inclusiv creșterea presiunii intracraniene

Plasturii de fentanil trebuie utilizați cu precauție la pacienții care pot fi în mod special sensibili la efectele intracraniene ale retenției de CO₂, cum sunt cei cu semne de presiune intracraniană crescută, afectarea stării de conștiență sau comă. Plasturii de fentanil trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu tumori cerebrale.

Afecțiuni cardiace

Fentanilul poate determina bradicardie și, în consecință, trebuie administrat cu prudență la pacienții cu bradiaritmie.

Hipotensiune arterială

Opioidele pot determina hipotensiune arterială, în special la pacienții cu hipovolemie acută. Hipotensiunea arterială simptomatică și/sau hipovolemia existentă trebuie corectate înaintea începerii tratamentului cu plasturii de fentanil.

Insuficiență hepatică

Deoarece fentanil este metabolizat la metaboliți inactivi la nivelul ficatului, insuficiența hepatică poate întârzia eliminarea fentanilului. Dacă pacienților cu insuficiență hepatică li se administrează plasturi

cu fentanil, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de toxicitate a fentanilului și, dacă este necesar, dozele de fentanil trebuie reduse (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Chiar dacă nu este de așteptat ca insuficiența funcției renale să afecteze eliminarea fentanilului într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic, se recomandă precauție, deoarece farmacocinetica fentanilului nu a fost evaluată la această populație de pacienți (vezi pct. 5.2). Tratamentul trebuie luat în considerare numai dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă la pacienții cu insuficiență renală se administrează plasturi cu fentanil, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a detecta semne ale toxicității fentanilului și, dacă este necesar, dozele trebuie reduse. La pacienții cu insuficiență renală netratați anterior cu opioide sunt necesare restricții suplimentare (vezi pct. 4.2).

Febră/aplicarea de căldură externă

Concentrațiile de fentanil pot crește dacă crește temperatura pielii (vezi pct. 5.2).

Prin urmare, pacienții cu febră trebuie monitorizați pentru a observa reacțiile adverse la opioide și, dacă este necesar, doza de plasturi de fentanil trebuie ajustată. Există un potențial de creștere a eliberării fentanilului dependent de temperatură, care poate duce la supradozaj și deces.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea locului unde sunt aplicați plasturii de fentanil la surse de căldură externă directă ca de exemplu perne încălzitoare, păaturi electrice, paturi încălzite cu apă, lămpi pentru încălzire sau pentru bronzat, expunere la soare, sticle cu apă caldă, băi fierbinți prelungite, saună și băile în căzi de hidromasaj cu apă fierbinte.

Sindrom serotoninergic

Se recomandă prudență atunci când plasturii transdermici de fentanil sunt administrați concomitent cu medicamente care afectează sistemele serotoninergice neurotransmițătoare.

În timpul utilizării concomitente a substanțelor active cu efect serotoninergic ca de exemplu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) și a substanțelor active care afectează metabolismul serotoninei (inclusiv inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO)) poate apărea un sindrom serotoninergic care poate pune viața în pericol. Acest lucru poate să se întâmple în intervalul de doze recomandate (vezi pct 4.5).

Sindromul serotoninergic poate include modificări ale stării mentale (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate vegetativă (de exemplu tahicardie, tensiune arterială fluctuantă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, tulburări de coordonare, rigiditate) și/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, tratamentul cu Fentanyl TTS Sandoz trebuie întrerupt.

Interacțiunea cu alte medicamente

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a plasturilor cu fentanil cu inhibitori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice de fentanil, ceea ce poate accentua sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse și poate cauza deprimare respiratorie gravă.

Prin urmare, utilizarea concomitentă de Fentanyl TTS Sandoz și inhibitori ai CYP3A4 nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscul crescut de apariție a reacțiilor adverse. În general, un pacient trebuie să aștepte 2 zile după întreruperea tratamentului cu un inhibitor al CYP3A4 înainte de a aplica primul plastru de Fentanyl TTS Sandoz. Cu toate acestea, durata de inhibare variază și pentru unii inhibitori ai CYP3A4 cu o perioadă lungă de înjumătățire prin eliminare, ca de exemplu amiodarona, sau pentru inhibitorii dependenți de timp, ca de exemplu eritromicina, idelalisib, nicardipina și ritonavir, această perioadă trebuie să fie mai lungă. În consecință trebuie consultate informațiile privind produsul pentru inhibitori ai CYP3A4 pentru a afla timpul de înjumătățire al substanței active și durata efectului inhibitor, înainte de a aplica pentru prima dată plastrulele de Fentanyl TTS Sandoz. Un pacient care este tratat cu plasturi de fentanil trebuie să aștepte cel puțin o săptămână după îndepărtarea ultimului plastru înainte de începerea tratamentului cu un inhibitor al CYP3A4. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă a plasturilor de fentanil împreună cu un

inhibitor al CYP3A4, este necesară monitorizarea atentă pentru semne și simptome alte efectelor terapeutice crescute sau prelungite și pentru reacții adverse ale fentanil (în special deprimare respiratorie), iar doza plasturilor de fentanil trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt, după cum se consideră necesar (vezi pct. 4.5).

Expunerea accidentală prin transferul plasturelui

Transferul accidental al unui plasture de fentanil pe pielea unei persoane care nu poartă plasture (în special un copil), în cazul folosirii în comun a patului sau în timpul unui contact fizic cu un purtător al plasturelui, poate duce la un supradozaj cu opioide pentru persoana care nu poartă plasture. Pacienții trebuie sfătuiți că în cazul în care are loc un transfer accidental, plasturele transferat trebuie îndepărtat imediat de pe pielea persoanei care nu poartă plasturele (vezi pct. 4.9).

Utilizarea la pacienții vârstnici

Datele obținute din studiile cu fentanil administrat intravenos sugerează că pacienții vârstnici pot avea un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică prelungit și pot fi mai sensibili la substanța activă decât pacienții mai tineri. În cazul în care pacienții vârstnici primesc plasturi cu fentanil, aceștia trebuie supravegheați cu atenție pentru semne de toxicitate la fentanil și, dacă este necesar, trebuie redusă doza (vezi pct. 5.2).

Tract gastrointestinal

Opioidul cresc tonusul și scad contracțiile propulsive ale musculaturii netede a tractului gastro-intestinal. Prelungirea rezultată a timpului de tranzit gastrointestinal, poate fi responsabilă pentru efectul constipant al fentanilului. Pacienții trebuie informați cu privire la măsurile care trebuie luate pentru a preveni constipația și utilizarea profilactică a laxativelor. Trebuie luate precauții suplimentare la pacienții cu constipație cronică. Dacă este prezent sau suspectat ileus paralytic, tratamentul cu Fentanyl TTS Sandoz trebuie întrerupt.

Pacienți cu miastenia gravis

Pot să apară reacții (mio)clonice non-epileptice. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când sunt tratați pacienți cu miastenia gravis.

Utilizare concomitentă a combinațiilor de agonști/antagonști

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu buprenorfină, nalbufină sau pentazocină (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Utilizarea la copii și adolescenți

Fentanyl TTS Sandoz nu trebuie administrat la pacienții copii și adolescenți care nu au fost tratați anterior cu opioide (vezi pct. 4.2). Există posibilitatea hipoventilației grave sau care poate pune viața în pericol indiferent de doza sistemică de fentanil administrată transdermic.

Plasturii transdermici de fentanil nu au fost studiați la copii cu vârsta sub 2 ani. Fentanyl TTS Sandoz trebuie administrat numai la copiii cu vârsta de 2 ani sau peste care tolerează opioide (vezi pct. 4.2).

Pentru a preveni ingestia accidentală de către copii, se cere precauție la alegerea locului de aplicare al plasturilor de fentanil (vezi pct. 4.2 și 6.6) și monitorizarea atentă a adeziunii plasturelui.

Hiperalgizia indusă de opioide

Hiperalgizia indusă de opioide (HIO) este un răspuns paradoxal la un opioid în care există o creștere a percepției durerii în ciuda expunerii stabile sau crescute la opioide. Diferă de toleranță, în care sunt necesare doze mai mari de opioide pentru a obține același efect analgezic sau pentru a trata durerea recurentă. HIO se poate manifesta sub formă de niveluri crescute de durere, durere mai generalizată (adică, mai puțin focalizată) sau durere de la stimuli obișnuiți (adică nedureroși) (alodinie) fără nicio dovadă de progresie a bolii. Când se suspectează HIO, doza de opioid trebuie redusă sau redusă treptat, dacă este posibil.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente cu acțiune centrală / Medicamente deprimante ale sistemului nervos central (SNC), inclusiv alcool și medicamente narcotice deprimante ale SNC

Administrarea concomitentă a plasturilor transdermici cu fentanil cu medicamente care deprimă sistemul nervos central (inclusiv benzodiazepine sau alte sedative/hipnotice, opioide, anestezice generale, fenotiazine, tranchilizante, antihistaminice cu acțiune sedativă, băuturi alcoolice și alte narcotice deprimante ale SNC), cu relaxante ale sistemului musculo-scheletic și cu gabapentinoizii (gabapentin și pregabalin), poate cauza depresie respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă, sau deces. Prescrierea concomitentă a deprimantelor SNC și a plasturilor transdermici cu fentanil trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Utilizarea oricăruia dintre aceste medicamente împreună cu Fentanyl TTS Sandoz necesită monitorizare atentă și observarea pacientului. Doza și durata tratamentului concomitent trebuie reduse (vezi pct. 4.4).

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Plasturii transdermici de fentanil nu sunt recomandați pentru utilizare la pacienții care necesită administrarea concomitentă a unui IMAO. Au fost raportate interacțiuni severe și neprevăzute cu IMAO, implicând potențarea efectelor opioidelor sau potențarea efectelor serotoninergice. Prin urmare, Fentanyl TTS Sandoz nu trebuie utilizat timp de 14 zile după întreruperea tratamentului cu IMAO.

Medicamente serotoninergice

Administrarea concomitentă a medicamentelor serotoninergice ca de exemplu un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) sau a un inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO), poate crește riscul de sindrom serotoninergic, care este o afecțiune care poate pune viața în pericol. A se utiliza concomitent cu prudență. Observați cu atenție pacientul, în special în timpul inițierii tratamentului și ajustării dozei (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă de agonști/antagonști de opioide micști

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu bufenorfină, nalbufină sau pentazocină. Acestea au o mare afinitate pentru receptorii opioidelor cu activitate intrinsecă relativ scăzută și prin urmare antagonizează parțial efectul analgezic al fentanilului și pot induce simptome de întrerupere la pacienții dependenți (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanil, o substanță activă cu clearance ridicat, este metabolizat rapid și extensiv, în principal de către CYP3A4.

Utilizarea concomitentă a plasturilor de fentanil cu inhibitori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) poate avea ca rezultat o creștere a concentrațiilor plasmatice de fentanil, care pot crește sau prelungi atât efectul terapeutic cât și reacțiile adverse și poate provoca deprimare respiratorie. Gradul de interacțiune cu inhibitori puternici ai CYP3A4 este de așteptat să fie mai mare decât cu inhibitori slabi sau moderați ai CYP3A4.

După administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 cu plasturi transdermici de fentanil, au fost raportate cazuri de deprimare respiratorie gravă, inclusiv un caz letal după administrarea concomitentă cu un inhibitor moderat al CYP3A4. Utilizarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 și plasturi de fentanil nu este recomandată, cu excepția cazului în care pacientul este atent monitorizat (vezi pct. 4.4). Exemple de substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice de fentanil includ: amiodaronă, cimetidină, claritromicină, diltiazem, eritromicină, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, ritonavir, verapamil și voriconazol (această listă nu este exhaustivă).

După administrarea concomitentă de inhibitori slabi, moderați sau puternici ai CYP3A4 cu administrarea intravenoasă pe termen scurt de fentanil, scăderea clearance-ului fentanilului a fost, în

general $\leq 25\%$, totuși, cu ritonavir (un inhibitor puternic al CYP3A4), clearance-ul fentanilului a scăzut cu o medie de 67%. Gradul de interacțiune al inhibitorilor CYP3A4 cu administrarea transdermică de fentanil nu este cunoscut, dar poate fi mai mare decât în cazul administrării intravenoase pe termen scurt.

Inductori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4)

Utilizarea concomitentă de fentanil administrat transdermic cu inductori ai CYP3A4 poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de fentanil și scăderea efectului terapeutic. Se recomandă precauție la utilizarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 și Fentanyl TTS Sandoz. Poate fi necesară creșterea dozei de Fentanyl TTS Sandoz sau trecerea la o altă substanță activă analgezică. O scădere a dozei de fentanil și o monitorizare atentă este necesară în anticiparea întreruperii tratamentului cu un inductor al CYP3A4. Efectele inductorului scad gradat și pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de fentanil, care pot crește sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse și pot cauza deprimare respiratorie gravă. Monitorizarea atentă trebuie continuată până când se ating efecte stabile ale medicamentului. Exemple de substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatice de fentanil includ: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și rifampicină (această listă nu este exhaustivă).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea plasturei transdermic cu fentanil la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut, cu toate că s-a demonstrat că fentanilul, ca anestezic administrat i.v., traversează placenta la femeile gravide. A fost raportat sindromul de întrerupere neonatal la nou-născuți ca urmare a utilizării cronice a plasturilor transdermici cu fentanil în timpul sarcinii. Fentanyl TTS Sandoz nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar.

Nu se recomandă utilizarea Fentanyl TTS Sandoz în timpul nașterii deoarece fentanilul nu trebuie utilizat în tratamentul durerii acute sau postoperatorii (vezi pct. 4.3). Mai mult, deoarece fentanilul traversează placenta, utilizarea de Fentanyl TTS Sandoz în timpul nașterii poate determina deprimare respiratorie la nou-născut.

Alăptarea

Fentanilul se excretă în laptele matern și poate determina sedare/deprimare respiratorie la sugarul alăptat la sân. În consecință, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Fentanyl TTS Sandoz și pentru cel puțin 72 ore după îndepărtarea plasturei.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la efectele fentanilului asupra fertilității. Unele studii la șobolani au arătat fertilitate redusă și mortalitate embrionară crescută la dozele toxice maternale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Plasturii transdermici de fentanil pot afecta capacitatea mentală și/sau fizică necesare pentru îndeplinirea sarcinilor potențial periculoase, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Siguranța plasturilor transdermici de fentanil a fost evaluată la 1565 subiecți adulți și 289 subiecți copii și adolescenți care au participat la 11 studii clinice (1 studiu dublu-orb, placebo-controlat; 7 studii în regim deschis, controlate cu substanță activă; 3 studii în regim deschis, necontrolate)

utilizate pentru tratamentul durerii cronice maligne sau non-maligne. Acești subiecți au primit cel puțin o doză de plasturi de fentanil și au furnizat date privind siguranța.

Pe baza datelor privind siguranța cumulate din aceste studii clinice, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (adică incidență $\geq 10\%$) au fost: greață (35,7%), vărsături (23,2%), constipație (23,1%), somnolență (15,0%), amețeli (13,1%) și cefalee (11,8%).

Reacțiile adverse raportate la utilizarea plasturilor de fentanil în aceste studii, inclusiv reacțiile adverse menționate mai sus și reacțiile adverse din experiența de după punerea pe piață sunt prezentate mai jos în Tabelul 5.

Categoriile de frecvență prezentate folosesc următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile din studiile clinice). Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității în cadrul fiecărei categorii de frecvență.

Tabelul 5: Reacții adverse la adulți, copii și adolescenți					
Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență				
	Foarte frecvente	Fecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			Șoc anafilactic, Reacție anafilactică, Reacție anafilactoidă
Tulburări endocrine					Deficit androgenic
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie			
Tulburări psihice		Insomnie, Depresie, Anxietate, Stare de confuzie, Halucinații	Agitație, Dezorientare, Stare euforică		Delir Dependență
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, Amețeli, Cefalee	Tremor, Parestezie	Hipoestezie, Convulsii (inclusiv convulsii clonice și convulsii de tip grand mal), Amnezie, Reducerea nivelului de conștientă, Pierderea conștienței		
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	Mioză	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij			
Tulburări cardiace		Palpitații, Tahicardie	Bradicardie, Cianoză		
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială		

Tabelul 5: Reacții adverse la adulți, copii și adolescenți					
Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență				
	Foarte frecvente	Fecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Deprimare respiratorie, Insuficiență respiratorie	Apnee, Hipoventilație	Bradipnee
Tulburări gastro-intestinale	Greață, Vărsături, Constipație	Diaree, Xerostomie, Dureri abdominale Dureri la nivelul abdomenului superior, Dispepsie	Ileus Disfagie	Subileus	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză, Prurit, Erupții cutanate tranzitorii, Eritem	Eczeme, Dermatită alergică, Afecțiuni cutanate, Dermatită, Dermatită de contact		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare	Convulsii musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară			
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție erectilă, Disfuncție sexuală		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, Edem periferic, Astenie, Stare generală de rău, Senzație de frig	Reacții la nivelul locului de aplicare, Simptome asemănătoare gripei, Senzație de schimbare a temperaturii corpului, Hipersensibilitate la nivelul locului de aplicare, Sindrom de întrerupere a tratamentului, Pirexie*	Dermatită la nivelul locului de aplicare, Eczemă la nivelul locului de aplicare	Toleranță la medicament

*Frecvența atribuită (mai puțin frecvent) se bazează pe analizele de incidență incluzând numai subiecții adulți, copii și adolescenți cu dureri care nu sunt cauzate de cancer din studiile clinice.

Copii și adolescenți

Siguranța plasturilor transdermici de fentanil a fost evaluată la 289 subiecți copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) care au participat la 3 studii clinice privind controlul durerii cronice sau continue determinate sau nu de cancer. Acestor subiecți li s-a administrat cel puțin o doză de plasturi transdermici conținând fentanil și au oferit date privind siguranța (vezi pct. 5.1).

Profilul de siguranță la copiii și adolescenții tratați cu plasturi de fentanil a fost similar cu cel observat la adulți. La copii și adolescenți nu au fost identificate riscuri în afara celor care sunt așteptate la utilizarea de opioide pentru ameliorarea durerii asociate cu boli grave și nu pare a fi niciun risc

specific pentru copii și adolescenți asociat plasturilor de fentanil utilizați la copii cu vârsta peste 2 ani, atunci când sunt utilizați conform indicațiilor.

Pe baza datelor privind siguranța cumulate din aceste 3 studii clinice la subiecții copii și adolescenți, majoritatea reacțiilor cel mai frecvent raportate (adică cu incidență $\geq 10\%$) au fost: vărsături (33,9%), greață (23,5%), cefalee (16,3%), constipație (13,5%), diaree (12,8%), și prurit (12,8%).

Toleranța

În cazul utilizării repetate, se poate dezvolta toleranță.

Dependența de medicament

Utilizarea repetată a Fentanyl TTS Sandoz poate duce la dependență de medicament, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependență de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doza administrată și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

Simptomele sindromului de întrerupere a opioidelor

Simptome ale sindromului de întrerupere a opioidelor (cum sunt greață, vărsături, diaree, anxietate și tremurături) sunt posibile la unii pacienți după conversia de la tratamentul cu opioidul analgezic anterior la tratamentul cu plasturi de fentanil sau dacă tratamentul este oprit brusc (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Sindrom de întrerupere neonatal

Au fost raportate cazuri foarte rare de copii nou-născuți care se confruntă cu sindrom de întrerupere neonatal atunci când mamele au utilizat cronic plasturi de fentanil în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Sindrom serotoninergic

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic atunci când fentanil este administrat concomitent cu medicamente cu puternic efect serotoninergic (vezi pct. 4.4. și 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Manifestările supradozajului cu fentanil sunt o extensie a acțiunilor sale farmacologice, cel mai grav efect fiind deprimarea respiratorie. De asemenea, în asociere cu supradozajul cu fentanil a fost observată leucoencefalopatie toxică .

Tratament

Pentru tratamentul deprimării respiratorii, trebuie luate imediat măsuri de contracarare, incluzând îndepărtarea plasturei transdermice de fentanil și stimularea fizică și verbală a pacientului. Aceste acțiuni pot fi urmate de administrarea unui antagonist opioid specific, cum este naloxona. Deprimarea respiratorie secundară unui supradozaj poate dura mai mult decât durata de acțiune a antagonistului opioid. Intervalul dintre dozele de antagonist i.v. trebuie ales cu atenție, din cauza posibilității de re-narcotizare după îndepărtarea plasturei; poate fi necesară administrarea de doze repetate sau o perfuzie continuă cu naloxonă. Anularea efectului narcotic poate determina apariția bruscă a durerii și eliberarea de catecolamine.

În cazul în care starea clinică impune acest lucru, trebuie asigurată și menținută permeabilitatea căilor respiratorii, posibil printr-o cale orofaringeală sau prin utilizarea unei sonde endotraheale și în funcție de necesități, trebuie administrat oxigen și respirația trebuie asistată sau controlată. Trebuie asigurate o temperatură corporală și un consum de lichide adecvate.

Dacă apare hipotensiune arterială severă sau persistentă, trebuie să se ia în considerare existența hipovolemiei, care trebuie tratată prin administrare parenterală, adecvată, de lichide.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice opioide; derivați de fenilpiperidină, codul ATC: N02AB03

Mecanism de acțiune

Fentanil este un analgezic opioid care interacționează în principal cu receptorii opioidici μ . Principalele sale efecte terapeutice sunt analgezia și sedarea.

Copii și adolescenți

Siguranța plasturilor de fentanil a fost evaluată în 3 studii clinice desfășurate în regim deschis la 289 subiecți copii și adolescenți cu durere cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani inclusiv. 80 de copii au avut vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani inclusiv. Dintre cei 289 subiecți înscriși în aceste 3 studii, la 110 a fost inițiat tratamentul cu plasturi de fentanil cu doza de 12,5 mcg/oră. Din acești 110 subiecți, 23 (20,9%) au primit anterior < 30 mg echivalenți de morfină administrată oral pe zi, 66 (60,0%) au primit între 30 și 44 mg echivalenți de morfină administrată oral pe zi, și 12 (10,9%) au primit cel puțin 45 mg echivalenți de morfină administrată oral pe zi (pentru 9 subiecți [8,2%] nu sunt date disponibile). Pentru restul de 179 de subiecți au fost folosite doze de 25 mcg/oră și mai mari, dintre care, 174 (97,2%) au fost tratați cu doze de opioid de cel puțin 45 mg echivalenți de morfină administrată oral pe zi. Dintre cei 5 subiecți care au rămas tratați cu o doză de start de cel puțin 25 mcg/oră și care au fost tratați anterior cu doze de opioid < 45 mg echivalenți de morfină administrată oral pe zi, 1 (0,6%) a primit anterior < 30 mg echivalenți de morfină administrată oral pe zi și 4 (2,2%) au primit între 30 și 44 mg echivalenți de morfină administrată oral pe zi (vezi pct. 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fentanyl TTS Sandoz asigură o eliberare sistemică continuă de fentanil în timpul perioadei de aplicare de 72 ore. După aplicarea plasurei transdermice de fentanil, pielea de sub platură absoarbe fentanil, iar în straturile superioare ale pielii se concentrează un depozit de fentanil. Fentanil devine astfel disponibil pentru circulația sistemică. Matricea polimerică și difuzarea fentanil prin straturile pielii asigură o rată de eliberare relativ constantă. Gradientul de concentrație existent între sistemul plasurei și concentrația mai mică din piele favorizează eliberarea substanței active. Biodisponibilitatea medie a fentanilului după aplicarea unui platură transdermic este de 92%.

După prima aplicare de Fentanyl TTS Sandoz, concentrațiile plasmatice de fentanil cresc treptat, în general echilibrându-se după 12 - 24 de ore și se mențin relativ constante până la sfârșitul perioadei de aplicare de 72 de ore. Până la finalul celei de a doua perioade de aplicare de 72 de ore, se atinge o stare de echilibru și se menține pe parcursul aplicărilor ulterioare ale plasturilor de aceeași mărime.

Datorită acumulării, valorile ASC și C_{max} pe un interval de doze la starea de echilibru sunt cu aproximativ 40% mai mari decât după o singură aplicare. Pacienții ating și mențin o concentrație plasmatică la starea de echilibru care depinde de variabilitatea individuală a permeabilității pielii și a clearance-ului de fentanil la nivelul corpului. A fost observată o variabilitate interindividuală mare a concentrațiilor plasmatice.

Un model farmacocinetic a sugerat că concentrațiile plasmatice de fentanil pot crește cu 14% (interval de 0-26%), dacă un nou plasture este aplicat după 24 de ore, decât dacă este aplicat după 72 ore, așa cum este recomandat.

Creșterea temperaturii pielii poate crește absorbția de fentanil aplicat transdermic (vezi pct. 4.4). O creștere a temperaturii pielii prin aplicarea unei perne electrice încălzită la minim pe un plasture de fentanil în timpul primelor 10 ore ale unei prime aplicări a crescut valoarea medie a ASC a fentanil de 2,2 ori și a concentrației medii la sfârșitul perioadei de încălzire cu 61%.

Distribuție

Fentanil este distribuit rapid în țesuturi și organe, așa cum indică volumul mare de distribuție (3 până la 10 l/kg după administrarea pe cale intravenoasă la pacienți). Fentanil se acumulează în mușchii scheletici și în grăsime și este eliberat încet în sânge.

Într-un studiu efectuat la pacienții cu cancer tratați cu fentanil transdermic, legarea de proteinele plasmatice a fost în medie de 95% (interval 77-100%). Fentanil traversează ușor bariera hemato-encefalică. De asemenea, traversează placenta și se excretă în laptele matern.

Metabolizare

Fentanil este o substanță activă cu un clearance ridicat și este intens metabolizat, în principal de către CYP3A4 la nivelul ficatului. Metabolitul principal, norfentanil, și alți metaboliți sunt inactivi. Pielea nu pare să metabolizeze fentanilul eliberat transdermic. Acest lucru a fost determinat într-un test efectuat pe celule keratinocite și în studiile clinice în care 92% din doza eliberată din sistem a fost regăsită ca fentanil sub formă nemodificată, care a apărut în circulația sistemică.

Eliminare

După o aplicare a plasturelui pe o perioadă de 72 de ore, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este cuprins între 20 și 27 de ore. Ca rezultat al absorbției continue de fentanil din depozitele din piele, după îndepărtarea plasturelui timpul de înjumătățire plasmatică a fentanilului după administrarea transdermică este de aproximativ 2 până la 3 ori mai lung decât cel corespunzător administrării intravenoase.

După administrarea intravenoasă, valorile clearance-ului total mediu al fentanil din cadrul studiilor se încadrează în general între 34 și 66 l/oră.

În interval de 72 de ore de la administrarea i.v. a fentanil, aproximativ 75% din doză este excretată prin urină și aproximativ 9% din doză se excretă prin fecale. Excreția are loc în principal, sub formă de metaboliți, cu mai puțin de 10% din doza excretată ca substanță activă nemodificată.

Liniaritate/non-liniaritate

Concentrațiile plasmatice de fentanil atinse sunt proporționale cu mărimea plasturilor de Fentanyl TTS Sandoz. Farmacocinetica fentanilului administrat transdermic nu se modifică după administrarea repetată.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Există o variabilitate inter-individuală mare a farmacocineticii fentanil, în relațiile dintre concentrațiile de fentanil, efectele terapeutice și reacțiile adverse și toleranța la opioide. Concentrația minimă eficientă de fentanil depinde de intensitatea durerii și de utilizarea anterioară a terapiei cu opioide. Atât concentrația minimă eficientă cât și concentrația toxică cresc odată cu toleranța. Prin urmare, nu poate fi stabilit un interval optim de concentrație terapeutică de fentanil.

Ajustarea dozei individuale de fentanil trebuie să se bazeze pe răspunsul pacientului și pe nivelul de toleranță. Trebuie luat în considerare un interval de timp de 12 până la 24 de ore după aplicarea primului plasture și după o creștere a dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele din studiile cu fentanil administrat intravenos sugerează că pacienții vârstnici pot avea un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică prelungit, și pot fi mai sensibili la substanța activă decât pacienții tineri. Într-un studiu realizat cu plasturi de fentanil, subiecții vârstnici sănătoși au avut o farmacocinetică a fentanilului care nu a fost diferită semnificativ de cea a subiecților tineri, cu toate că concentrațiile plasmatice maxime tind să fie mai mici și valorile medii ale timpului de înjumătățire plasmatică au fost prelungite la aproximativ 34 de ore. Pacienții vârstnici trebuie monitorizați cu atenție pentru semne ale toxicității fentanilului și, dacă este necesar, pentru reducerea dozei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Influența insuficienței renale asupra farmacocineticii fentanilului este de așteptat să fie limitată, deoarece excreția urinară de fentanil nemodificat este mai mică de 10% și nu există metaboliți activi cunoscuți eliminați la nivelul rinichilor. Cu toate acestea, se recomandă precauție, deoarece influența insuficienței renale asupra farmacocineticii fentanilului nu a fost evaluată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de toxicitate ale fentanilului, iar dacă este necesar trebuie redusă doza de Fentanyl TTS Sandoz (vezi pct. 4.4). Datele de la subiecții cu ciroză și datele simulate la subiecții cu diferite grade de afectare a funcției hepatice tratați cu plasturi transdermici de fentanil sugerează faptul că concentrațiile de fentanil pot fi crescute și clearance-ul fentanilului poate fi redus comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Simulările sugerează că ASC la starea de echilibru la pacienții cu boală hepatică cu grad B în clasificarea Child-Pugh (scor Child-Pugh = 8) ar fi de aproximativ 1,36 ori mai mare comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (grad A; scor Child-Pugh = 5,5). În ceea ce privește pacienții cu boală hepatică de grad C (scor Child-Pugh = 12,5), rezultatele indică faptul că concentrația de fentanil se acumulează cu fiecare administrare, ceea ce face ca acești pacienți să aibă ASC la starea de echilibru de 3,72 ori mai mare.

Copii și adolescenți

Concentrațiile de fentanil au fost măsurate la mai mult de 250 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani la care s-au aplicat plasturi de fentanil cu doze cuprinse în intervalul de la 12,5 la 300 μg/oră. Ajustând în funcție de greutatea corporală, clearance-ul (l/oră/kg) pare să fie cu aproximativ 80% mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și cu 25% mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani, în comparație cu copiii cu vârsta cuprinsă între 11 și 16 ani, care sunt de așteptat să aibă un clearance similar cu cel al adulților. Aceste observații au fost luate în considerare la determinarea dozelor recomandate pentru pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate.

Studiile standard privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării au fost efectuate folosind fentanil administrat pe cale parenterală. Într-un studiu efectuat la șobolani, fentanil nu a influențat fertilitatea masculină. Unele studii efectuate la femele de șobolan au evidențiat reducerea fertilității și creșterea mortalității embrionare.

Efectele asupra embrionului au fost datorate toxicității maternale și nu s-au datorat efectelor directe ale substanței asupra dezvoltării embrionare. În studiile efectuate la două specii (șobolani și iepuri) nu există indicații referitoare la efectele teratogene. Într-un studiu referitor la dezvoltarea pre- și post-natală, rata de supraviețuire a descendenților a fost semnificativ mai redusă la doze care au redus ușor greutatea maternă. Acest efect s-ar putea datora fie reducerii îngrijirii materne, fie unui efect direct al fentanilului asupra puilor. Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării somatice și a comportamentului puilor.

Testarea mutagenității la bacterii și la rozătoare a dus la rezultate negative. Fentanilul a indus efecte mutagene la celulele de mamifere in vitro, comparabile cu alte analgezice opioide. Un risc mutagen la utilizarea dozelor terapeutice pare improbabil deoarece efectele au apărut numai la concentrații mari.

Un studiu privind carcinogenitatea (injecții cutanate zilnice cu clorhidrat de fentanil timp de doi ani la șobolani Sprague Dawley) nu au indus nicio constatare care să indice un potențial oncogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Folie protectoare:

Folie din tereftalat de polietilenă siliconată

Matrice auto-adezivă:

Poli(2-etilhexil acrilat-co-vinil acetat)

Folie de susținere:

Folie din tereftalat de polietilenă

Cerneală de tipărire

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare plasture transdermic este ambalat într-un plic separat din tereftalat de polietilenă/Al/PE.

Cutie cu 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16, și 20 plasturi transdermici.

Ambalaj pentru uz spitalicesc cu 5 plasturi transdermici.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Instrucțiuni pentru eliminare:

Plasturii folosiți trebuie îndoiți în așa fel încât părțile adezive să se lipească una de cealaltă, iar apoi trebuie eliminați în siguranță. Orice medicament nefolosit sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca, nr. 169A

Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459, București,

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6451/2014/01-12

6452/2014/01-12

6453/2014/01-12

6454/2014/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.