REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TABFYL 100 micrograme comprimate sublinguale
TABFYL 200 micrograme comprimate sublinguale
TABFYL 300 micrograme comprimate sublinguale
TABFYL 400 micrograme comprimate sublinguale
TABFYL 600 micrograme comprimate sublinguale
TABFYL 800 micrograme comprimate sublinguale

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conţine:

100 micrograme fentanil (sub formă de citrat)
200 micrograme fentanil (sub formă de citrat)
300 micrograme fentanil (sub formă de citrat)
400 micrograme fentanil (sub formă de citrat)
600 micrograme fentanil (sub formă de citrat)
800 micrograme fentanil (sub formă de citrat)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Comprimatul sublingual de 100 micrograme este un comprimat de formă rotundă şi culoare albă, cu diametrul de 6 mm.
Comprimatul sublingual de 200 micrograme este un comprimat de formă ovală şi culoare albă, cu dimensiuni de 7 x 4,5 mm.
Comprimatul sublingual de 300 micrograme este un comprimat de formă triunghiulară şi culoare albă, cu dimensiuni de 6,2 x 6,2 mm.
Comprimatul sublingual de 400 micrograme este un comprimat în formă de diamant şi culoare albă, cu dimensiuni de 8,5 x 6,5 mm.
Comprimatul sublingual de 600 micrograme este un comprimat sub forma literei „D” şi culoare albă, cu dimensiuni de 8,5 x 6 mm.
Comprimatul sublingual de 800 micrograme este un comprimat sub formă de capsulă şi culoare albă, cu dimensiuni de 10 x 6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Controlul durerii episodice intense la pacienţii adulţi care utilizează opioide pentru durerea cronică asociată cancerului.
Durerea episodică intensă este o exacerbare tranzitorie a durerii, care apare pe fondul unei dureri cronice controlate în alt mod.

4.2 Doze şi mod de administrare

TABFYL se administrează doar la pacienţii care se consideră că tolerează tratamentul cu opioide pentru durerea cronică asociată cancerului. Se poate considera că un pacient tolerează opioidele dacă utilizează cel puţin 60 mg morfină pe cale orală zilnic, cel puţin 25 micrograme pe oră fentanil cu administrare transdermică, cel puţin 30 mg oxicodonă zilnic, cel puţin 8 mg hidromorfonă pe cale orală zilnic sau o doză echianalgezică din alt opioid timp de o săptămână sau mai mult.

Mod de administrare
TABFYL comprimate sublinguale trebuie administrat direct sub limbă, cât mai profund posibil. TABFYL comprimate sublinguale nu trebuie înghiţit, ci trebuie lăsat să se dizolve complet în cavitatea bucală, fără a fi mestecat sau supt. Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu consume niciun lichid sau aliment până când comprimatul sublingual nu s-a dizolvat complet.

Pacienţii cu xerostomie pot consuma apă înaintea administrării TABFYL, pentru umezirea mucoasei bucale.

Doze
Stabilirea treptată a dozei
Obiectivul stabilirii treptate a dozei este identificarea dozei de întreţinere optime pentru tratamentul ulterior al durerilor episodice intense. Aceste doze optime trebuie să asigure o analgezie adecvată, cu un grad acceptabil de reacţii adverse.

Doza optimă de TABFYL va fi determinată prin creştere treptată, în funcţie de nevoile individuale ale pacientului. Pentru utilizarea în timpul fazei de stabilire treptată a dozei sunt disponibile mai multe concentraţii. Doza iniţială de TABFYL trebuie să fie de 100 micrograme, dozele putând fi ulterior crescute, utilizând concentraţiile disponibile.

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie până când doza optimă este atinsă.

Schimbarea tratamentului de la un alt medicament pe bază de fentanil la TABFYL nu trebuie făcută cu un raport de 1:1 între doze, din cauza profilelor de absorbţie diferite. Dacă se face trecerea de la un alt medicament pe bază de fentanil, este necesară restabilirea treptată a dozei optime de TABFYL.

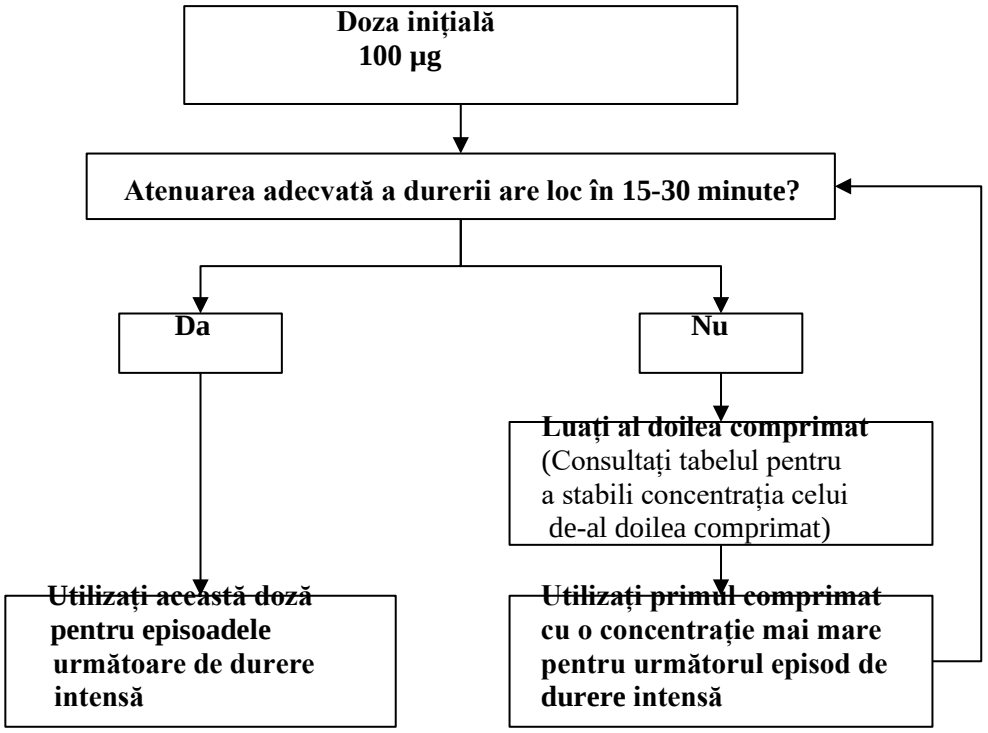
Următoarea schemă terapeutică este recomandată pentru creşterea treptată a dozelor, deşi, în toate cazurile, medicul curant trebuie să ţină cont de necesităţile clinice ale pacientului, de vârsta sa şi de bolile concomitente ale acestuia.

Toţi pacienţii trebuie să înceapă tratamentul cu un singur comprimat sublingual de 100 micrograme. Dacă nu este obţinut un nivel adecvat de analgezie după 15-30 minute de la administrarea unui singur comprimat sublingual, se poate administra încă un comprimat (al doilea) de 100 micrograme. Dacă nu este obţinut un nivel adecvat de analgezie după 15-30 minute de la administrarea primului comprimat, pentru următorul episod de durere trebuie luată în considerare creşterea dozei la următoarea concentraţie disponibilă (vezi figura de mai jos).

Creşterea dozei trebuie continuată treptat până când se obţine un nivel adecvat de analgezie, cu reacţii

adverse tolerabile. Concentraţia comprimatului sublingual suplimentar (cel de-al doilea) trebuie crescută de la 100 micrograme la 200 micrograme pentru dozele de 400 micrograme şi mai mult, conform schemei de mai jos. Nu trebuie administrate mai mult de două (2) doze pentru calmarea aceluiaşi episod de durere în timpul fazei de creştere treptată a dozelor.

PROCESUL DE CREŞTERE TREPTATĂ
A DOZELOR DE TABFYL



Concentraţia (în micrograme) a primului comprimat sublingual per episod de durere intensă	Concentraţia (în micrograme) a comprimatului sublingual suplimentar (cel de al doilea) care se administrează, dacă este necesar, la 15-30 minute după primul
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Dacă analgezia corespunzătoare este obţinută cu ajutorul celei mai mari doze, însă reacţiile adverse sunt considerate inacceptabile, poate fi administrată o doză intermediară (utilizând comprimate sublinguale de 100 micrograme, dacă este posibil).

În timpul procesului de creştere treptată a dozei, pacienţii pot fi instruiţi să utilizeze pentru oricare doză unică mai multe comprimate de 100 micrograme şi/sau comprimate de 200 micrograme. Nu trebuie utilizate mai mult de patru (4) comprimate odată, în orice moment al zilei.

Siguranţa şi eficacitatea administrării dozelor mai mari de 800 micrograme nu au fost evaluate în cadrul studiilor clinice la pacienţi.

Pentru a reduce la minimum riscul de apariţie a reacţiilor adverse asociate opioidelor şi pentru a identifica doza corespunzătoare, este imperativ necesar ca, în timpul procesului de creştere treptată a dozei, pacienţii să fie monitorizaţi atent de personalul medical.

În timpul procesului de creştere treptată a dozei, pacienţii trebuie să aştepte cel puţin 2 ore înainte de a trata cu TABFYL un alt episod de durere intensă.

Tratamentul de întreţinere
Odată stabilită doza optimă, aceasta putând fi mai mare de un comprimat, pacienţii trebuie menţinuţi la această doză, iar administrarea trebuie limitată la maximum patru doze de TABFYL pe zi.

În timpul perioadei de întreţinere, pacienţii trebuie să aştepte cel puţin 2 ore înainte de a trata cu TABFYL un alt episod de durere intensă.

Reajustarea dozei
Dacă răspunsul (analgezia sau reacţiile adverse) la doza stabilită de TABFYL se modifică semnificativ, poate fi necesară o ajustare a dozei pentru a se asigura menţinerea unei doze optime.

Dacă pacientul prezintă în mod constant mai mult de patru episoade de durere intensă pe zi, pe o perioadă mai mare de patru zile consecutive, doza de opioid cu durata lungă de acţiune trebuie reevaluată. Dacă opiodul cu durată lungă de acţiune utilizat sau doza acestuia se modifică, doza de TABFYL trebuie reevaluată şi stabilită din nou, pentru a se asigura faptul că pacientul este tratat cu doza optimă.

Este absolut necesar ca orice reajustare a dozei oricărui medicament analgezic să fie monitorizată de personalul medical.

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

Întreruperea tratamentului
Administrarea TABFYL trebuie întreruptă imediat dacă pacientul nu mai prezintă episoade de durere intensă. Tratamentul pentru durerea persistentă de fond trebuie menținut conform prescripţiei.

Dacă este necesară întreruperea întregii terapii cu opioide, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape de către medic pentru a gestiona terapeutic riscul efectelor de sevraj la întreruperea bruscă a medicamentului.

Copii şi adolescenţi
TABFYL nu trebuie utilizat la pacienţii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea.

Vârstnici
Creşterea treptată a dozelor trebuie realizată cu deosebită atenţie, iar pacienţii trebuie monitorizaţi cu

atenţie pentru apariţia semnelor toxicităţii cauzate de fentanil (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală sau hepatică
Pacienţii cu disfuncţie renală sau hepatică trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru apariţia semnelor toxicităţii cauzate de fentanil în faza de creştere treptată a dozei de TABFYL (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Pacienţii fără tratament de întreţinere cu opioide, deoarece există un risc crescut de deprimare respiratorie.

Depresie respiratorie severă sau afecţiuni pulmonare obstructive severe.

Pacienții tratați cu medicamente ce conțin oxibat de sodiu.

Tratamentul durerii acute, alta decât durerea episodică intensă.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Pacienţii şi persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie instruiţi că TABFYL conţine o substanţă activă într-o cantitate care poate fi letală pentru un copil şi în consecinţă, nu trebuie să lase niciun comprimat la îndemâna sau vederea copiilor.

Din cauza reacţiilor adverse potenţial grave care pot apărea în timpul tratamentului cu opioide cum este TABFYL, pacienţii şi persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie atenţionaţi în mod special asupra importanţei administrării corecte a TABFYL şi a măsurilor care trebuie luate în cazul apariţiei simptomelor supradozajului.

Înaintea iniţierii tratamentului cu TABFYL, este important ca tratamentul pacientului cu opioide cu durată lungă de acţiune, utilizat în vederea tratării durerii persistente, să fie stabilizat.

Similar tuturor opioidelor, există un risc de deprimare respiratorie semnificativă din punct de vedere clinic, asociat utilizării comprimatelor sublinguale ce conțin fentanil. Este necesară prudenţă deosebită în timpul stabilirii treptate a dozei de TABFYL la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică sau cu altă afecţiune care îi predispune la deprimare respiratorie (de exemplu miastenia gravis), din cauza riscului de agravare a deprimării respiratorii, care poate duce la insuficienţă respiratorie.

Fentanil sub formă de comprimate sublinguale trebuie administrat cu precauţie deosebită la pacienţii care pot fi mai susceptibili la efectele intracraniene ale hipercapniei, cum sunt cei cu manifestări de presiune intracraniană crescută, tulburări ale conştienţei, comă sau tumori cerebrale. La pacienţii cu traumatisme craniene, evoluţia clinică poate fi mascată prin utilizarea opioidelor. În astfel de cazuri, opioidele trebuie utilizate numai dacă este absolut necesar.

<u>Hiperalgezia</u>
Similar altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de fentanil sub formă de comprimate sublinguale, ar trebui luată în considerare posibilitatea hiperalgeziei induse de opioide. Se pot indica o reducere a dozei de fentanil, întreruperea definitivă a tratamentului cu fentanil sau revizuirea tratamentului.

<u>Tulburare privind consumul de opioide (abuz și dependență)</u>
În cazul administrării repetate a opioidelor de tipul fentanilului pot apărea toleranță și dependență fizică şi/sau psihică. Dependenţa iatrogenă secundară utilizării terapeutice a opioidelor este rară.

Utilizarea repetată a TABFYL poate duce la tulburare privind consumul de opioide (Opioid Use

Disorder (OUD)). Abuzul sau utilizarea inadecvată a TABFYL în mod intenționat poate duce la supradozaj și/sau moarte. Riscul dezvoltării OUD este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de dependențe (incuzând dependența de alcool), la fumători sau la pacienții cu antecedente personale de alte boli mintale (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Pacienții vor necesita monitorizare privind semnele dependenței de droguri (de exemplu cererea altor doze mult mai devreme). Aceste includ revizuirea opoidelor și medicamentelor psiho-active (cum sunt benzodiazepinele) utilizate concomitent. Pentru pecienții cu semne și simptome de OUD, trebuie luată în considerare o consultație cu un specialist în domeniu.

Afecţiuni cardiace
Fentanilul poate produce bradicardie. Fentanilul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu bradiaritmii manifestate anterior sau preexistente.

Datele din studiile clinice cu fentanil administrat pe cale intravenoasă sugerează că pacienţii vârstnici pot prezenta un clearance redus, un timp de înjumătăţire plasmatică prelungit şi pot fi mai sensibili la substanţa activă decât pacienţii mai tineri. Pacienţii vârstnici, caşectici sau debilitaţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru semnele toxicităţii cauzate de fentanil, iar dozele trebuie reduse dacă este necesar.

Fentanilul sub formă comprimate sublinguale trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu disfuncţie hepatică sau renală, în special în faza de creştere treptată a dozelor. Utilizarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală poate creşte biodisponibilitatea fentanilului şi poate reduce clearance-ul său sistemic, ceea ce poate duce la acumulare şi la accentuarea şi prelungirea efectelor opioide.

Este necesară precauţie la pacienţii cu hipovolemie şi hipotensiune arterială.

Fentanilul sub formă de comprimate sublinguale nu a fost studiat la pacienţii cu leziuni bucale sau cu mucozită. La aceşti pacienţi poate exista un risc de creştere a expunerii sistemice la medicament şi din această cauză se recomandă precauţie deosebită în faza de creştere treptată a dozelor.

Nu ar trebui să apară efecte notabile ale întreruperii tratamentului cu fentanil sub formă de comprimate sublinguale, dar simptomele de întrerupere posibile sunt anxietate, tremor, transpiraţie, paloare, greaţă şi vărsături.

Tulburări de respiraţie în timpul somnului
Opioidele pot provoca tulburări de respiraţie în timpul somnului inclusiv apnee în somn centrală (CSA) și hipoxemie în timpul somnului. Utilizarea opioidelor crește riscul de CSA în mod doză-dependent. La pacienții care prezintă CSA, se ia în considerare reducerea dozei totale de opioid.

Sindrom serotoninergic
Se recomandă precauţie la administrarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale concomitent cu medicamente care influenţează sistemele neurotransmiţătorilor serotoninergici.

Poate apărea un sindrom serotoninergic care poate pune viaţa în pericol, în cazul utilizării concomitente de medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitorii recaptării serotoninei şi norepinefrinei (IRSN) cu medicamente care modifică metabolizarea serotoninei (inclusiv inhibitori ai monoaminoxidazei [IMAO]). Acesta poate apărea la administrarea dozei recomandate.

Sindromul serotoninergic poate include modificarea statusului mintal (de exemplu, agitaţie, halucinaţii, comă), instabilitate autonomă (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu, hiperreflexie, lipsă a coordonării, rigiditate) si/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu, greaţă, vărsături, diaree).

Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, tratamentul cu TABFYL trebuie oprit.

Risc de utilizare concomitentă a medicamentelor sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau medicamentele aferente
Utilizarea concomitentă a TABFYL și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamente conexe, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative ar trebui să fie rezervată pacienților pentru care opțiunile alternative de tratament nu sunt posibile. Dacă se ia o decizie de a prescrie TABFYL concomitent cu medicamente sedative, ar trebui utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului ar trebui să fie cât mai scurtă posibil.
Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent să informați pacienții și aparținătorii acestora să fie conștienți de aceste simptome (vezi pct. 4.5).

TABFYL conține sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Este contraindicată utilizarea concomitentă a medicamentelor ce conțin oxibat de sodiu și fentanil (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu oxibat de sodiu trebuie întrerupt înainte de a începe tratamentul cu TABFYL.

Fentanilul este metabolizat prin intermediul CYP3A4. Substanţele active care inhibă activitatea CYP3A4, cum sunt antibioticele macrolide (de exemplu, eritromicină), medicamentele antifungice de tip azoli (de exemplu, ketoconazol, itraconazol) sau anumiţi inhibitori ai proteazei (de exemplu, ritonavir), pot creşte biodisponibilitatea fentanilului prin scăderea clearance-ului său sistemic, putând accentua sau prelungi efectele opioide. Sucul de grepfrut este un inhibitor cunoscut al activităţii CYP3A4. Utilizarea concomitentă cu medicamente care induc activitatea izoenzimei CYP3A4, cum sunt antimicobacteriene (de exemplu, rifampicină, rifabutină), anticonvulsivante (de exemplu, carbamazepină, fenitoină și fenobarbital), preparate din plante (de exemplu, sunătoare- *Hypericum perforatum*) pot determina scăderea eficacității fentanilului. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul în funcție de timp și este posibil să fie nevoie de cel puțin 2 săptămâni de la începerea administrării pentru atingerea efectului maxim. De asemenea, este posibil să fie nevoie de cel puțin 2 săptămâni de la întreruperea administrării pentru scăderea efectului inductor al CYP3A4. Pacienții la care se administrează fentanil și care întrerup administrarea sau reduc doza de inductori CYP3A4 pot prezenta un risc crescut de creștere a activității sau toxicității fentanilului. Ca urmare, fentanilul trebuie administrat cu precauţie dacă este asociat cu inhibitori și/sau inductori ai CYP3A4.

Utilizarea concomitentă a altor deprimante ale SNC, cum sunt alţi derivaţi ai morfinei (analgezice şi antitusive), anestezice generale, relaxante ale muşchilor scheletici, antidepresive sedative, antihistaminice H1 cu efect sedativ, barbiturice, anxiolitice (adică benzodiazepine), gabapentinoizii (gabapentin și pregabalin), hipnotice, antipsihotice, clonidină şi substanţe înrudite, poate produce efecte deprimante suplimentare la nivelul SNC. Pot apărea deprimare respiratorie, hipotensiune arterială şi sedare profundă.

Alcoolul etilic potenţează efectele sedative ale analgezicelor pe bază de morfină; din această cauză, nu este recomandat consumul de băuturi alcoolice sau administrarea de medicamente care conţin alcool etilic, în asociere cu TABFYL.

Nu este recomandată utilizarea TABFYL la pacienţii la care s-au administrat inhibitori de monoaminooxidază (MAO) în ultimele 14 zile, deoarece a fost raportată potenţarea severă şi imprevizibilă a efectelor analgezicelor opioide de către inhibitorii MAO.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a agoniştilor/antagoniştilor parţiali ai opioidelor (de exemplu, buprenorfină, nalbufină, pentazocină). Aceştia au afinitate mare pentru receptorii opioidelor, cu o activitate intrinsecă relativ mică, antagonizând astfel parţial efectul analgezic al fentanilului şi pot induce simptome de sevraj la pacienţii dependenţi de opioide.

Medicamente serotoninergice
Administrarea fentanilului concomitent cu un medicament serotoninergic, cum este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei şi norepinefrinei (IRSN), sau un inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO), poate determina creşterea riscului apariţiei sindromului serotoninergic, o afecţiune care poate pune viaţa în pericol.

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamente conexe
Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum ar fi benzodiazepine sau medicamente conexe, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului depresiv aditiv la nivelul SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Siguranţa utilizării fentanilului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Fentanilul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Tratamentul de lungă durată în timpul sarcinii poate produce simptome de sevraj la nou-născut.

Fentanilul nu trebuie utilizat în timpul travaliului şi al naşterii (inclusiv în operaţia de cezariană), deoarece fentanilul traversează placenta şi poate produce deprimare respiratorie la făt sau la nou-născut.

Alăptarea
Fentanilul trece în laptele matern şi poate provoca sedare şi detresă respiratorie la copilul alăptat. Fentanilul nu trebuie să fie utilizat de către femeile care alăptează, iar alăptarea nu trebuie reluată înainte de trecerea a cel puţin 5 zile de la ultima administrare de fentanil.

Fertilitatea
Studiile la animal au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere, cu afectarea fertilităţii la şobolan (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele fentanilului sub formă de comprimate sublinguale asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, se ştie c analgezicele opioide afectează capacitatea mintală sau fizică necesară pentru desfăşurarea unor activităţi potenţial periculoase cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule şi să nu folosească utilaje dacă prezintă ameţeli sau somnolenţă sau vedere înceţoşată sau dublă în timp ce utilizează TABFYL.

4.8 Reacţii adverse

La administrarea TABFYL sunt de aşteptat reacţii adverse caracteristice opioidelor; acestea tind să scadă în intensitate la continuarea utilizării medicamentului. Cele mai grave reacţii adverse posibile asociate cu utilizarea opioidelor sunt deprimarea respiratorie (care poate duce la stop respirator), hipotensiunea arterială şi şocul.

Studiile clinice efectuate cu fentanil sub formă de comprimate sublinguale au fost concepute pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea tratamentului la pacienţii cu dureri episodice intense cauzate de cancer;

toţi pacienţii au utilizat concomitent opioide pentru durerile persistente, cum sunt: morfină cu eliberare prelungită, oxicodonă cu eliberare prelungită sau fentanil cu administrare transdermică. Din acest motiv, nu este posibilă separarea definitivă a efectelor fentanilului sub formă de comprimate sublinguale utilizat în monoterapie.

Reacţiile adverse observate cel mai frecvent la administrarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale includ reacţii adverse tipice opioidelor, cum sunt: greţuri, constipaţie, somnolenţă şi cefalee.

Rezumatul sub formă de tabel al reacţiilor adverse la administrarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale şi/sau a altor medicamente conţinând fentanil

Următoarele reacţii adverse au fost raportate în studiile clinice şi din experienţa după punerea pe piaţă la administrarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale **şi/sau a altor medicamente conţinând fentanil**. Acestea sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă (foarte frecvente ≥1/10; frecvente ≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente ≥1/1000 şi <1/100); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Aparate, sisteme şi organe	**Reacţie adversă în funcţie de frecvenţă**			
	Foarte frecvente ≥1/10	**Frecvente ≥1/100 și <1/10**	**Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100**	**Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice şi de nutriţie			Anorexie Apetit alimentar scăzut	
Tulburări psihice			Depresie Paranoia Stare confuzională Dezorientare Modificări ale stării mintale Anxietate Stare euforică Disforie Labilitate emoţională Tulburări de atenţie Insomnie	Halucinaţii Dependență de medicamente (adicție) Abuz de medicamemte Delir
Tulburări ale sistemului nervos		Ameţeli Cefalee Somnolenţă	Amnezie Parosmie Disgeuzie Tremor Letargie Hipoestezie Tulburări de somn	Convulsii Nivel redus al conștienței Pierderea conștiențe
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	
Tulburări cardiace			Tahicardie Bradicardie	
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială	

Aparate, sisteme şi organe	Reacţie adversă în funcţie de frecvenţă			
	Foarte frecvente ≥1/10	**Frecvente ≥1/100 și <1/10**	**Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100**	**Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		Dispnee	Dureri oro-faringiene Senzaţie de constricţie în gât	Deprimare respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	Greţuri	Stomatită Vărsături Constipaţie Xerostomie	Ulceraţie bucală Ulceraţie gingivală Ulceraţie a buzelor Afectare a evacuării gastrice Dureri abdominale Dispepsie Disconfort gastric Afecţiuni ale limbii Stomatită aftoasă	Umflare a limbii Diaree
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Hiperhidroză	Leziune cutanată Erupţie cutanată tranzitorie Prurit alergic Prurit Transpiraţii nocturne Tendinţă crescută la învineţire	Urticarie
Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjuctiv			Artralgie Rigiditate musculoscheletică Rigiditate articulară	
Tulburări ale aparatului genital şi sânului			Disfuncţie erectilă	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	Sindrom de sevraj* Astenie Stare generală de rău	Hiperemie facială şi bufeuri Edem periferic Pirexie Sindrom de sevraj neonatal
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate			Supradozaj accidental	Cădere

* simptome de sevraj la opioide, cum sunt greața, vărsăturile, diareea, anxietatea, frisoanele, tremorul și transpirația, au fost observate în asociere cu administrarea transmucoasă de fentanil

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi 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
Simptomele supradozajului cu fentanil sunt o extensie a acţiunilor sale farmacologice, cel mai grav efect fiind deprimarea respiratorie, care poate duce la stop respirator. Au fost observate cazuri de respirație Cheynes Stokes la spuradozarea cu fentanil, în special la pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă. Se cunoaște, de asemenea, că poate apărea coma.

Tratament
Măsurile terapeutice imediate în cazul supradozajului cu opioide includ îndepărtarea din gură a oricăror comprimate sublinguale de TABFYL rămase, stimularea fizică şi verbală a pacientului şi evaluarea nivelului de conştienţă. Trebuie asigurată şi menţinută o cale respiratorie permeabilă. Dacă este necesar, trebuie introdus un tub orofaringian sau endotraheal, trebuie administrat oxigen şi trebuie iniţiată ventilaţia mecanică, în funcţie de necesităţi. Trebuie menţinute temperatura corporală şi aportul parenteral de lichide.

Pentru tratamentul supradozajului accidental la persoanele care nu au utilizat anterior opioide, trebuie administrată naloxonă sau alţi antagonişti ai opioidelor, în funcţie de situaţia clinică şi în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului al acestor medicamente. Dacă durata deprimării respiratorii este prelungită, poate fi necesară administrarea de doze repetate de antagonişti opioidici.

Din cauza riscului de precipitare a unui sindrom de întrerupere acut, este necesară precauţie în cazul utilizării naloxonei sau a altui antagonist opioidic pentru tratamentul supradozajului la pacienţii trataţi cu opioide.

În caz de hipotensiune arterială severă sau persistentă trebuie luată în considerare hipovolemia, iar aceasta trebuie controlată prin administrarea parenterală corespunzătoare de lichide.

În cazul fentanilului şi al altor opioide a fost raportată rigiditate musculară care afectează respiraţia. În această situaţie pot fi necesare intubarea endotraheală, ventilaţia asistată şi administrarea de antagonişti opioizi şi miorelaxante.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice; opiopide; derivaţi de fenilpiperidină, codul ATC: N02AB03.

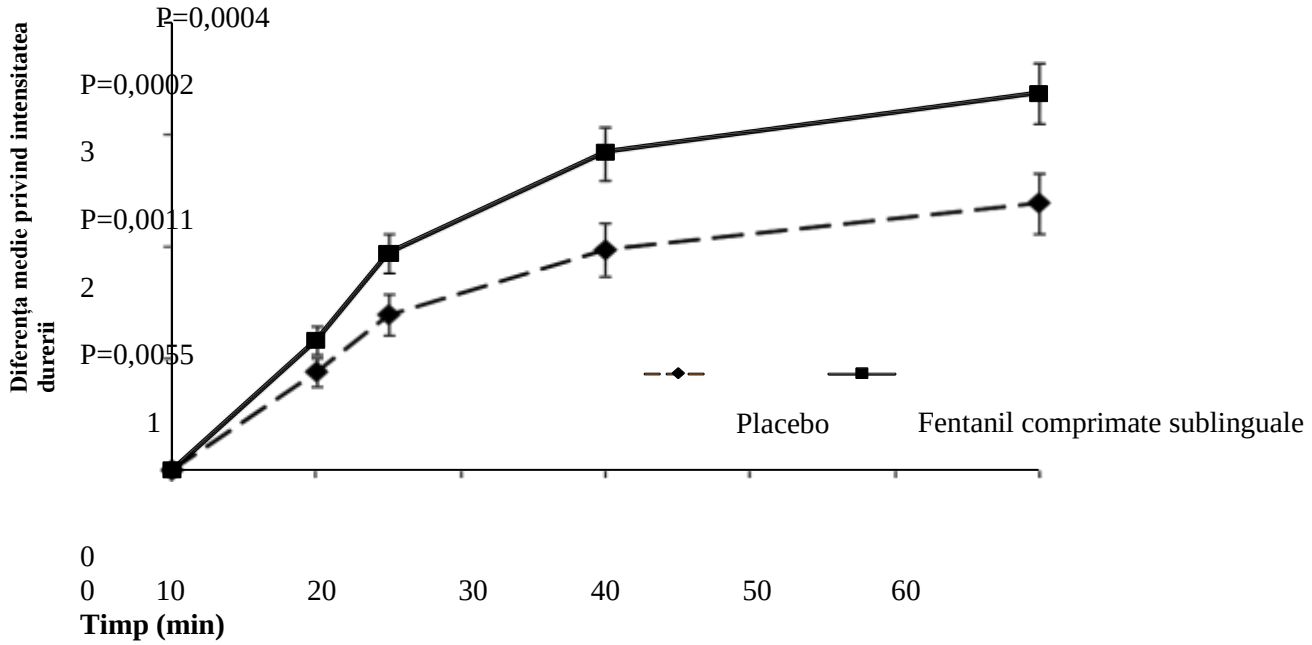
Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice
Fentanilul este un analgezic opioid μ puternic, cu debut rapid al efectului analgezic şi durată scurtă de acţiune. Efectul analgezic al fentanilului este de aproximativ 100 ori mai puternic decât cel al morfinei. Reacţiile adverse ale fentanilului asupra sistemului nervos central (SNC) şi asupra funcţiilor respiratorii şi gastro-intestinale sunt caracteristice pentru analgezicele opioide şi sunt considerate efecte specifice clasei. Acestea pot include deprimarea respiratorie, bradicardia, hipotermia, constipaţia, mioza, dependenţa fizică şi euforia.

Efectele analgezice ale fentanilului sunt legate de concentraţia plasmatică a substanţei active; la pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu opioide, concentraţiile plasmatice minime de fentanil care au eficacitate analgezică sunt cuprinse între 0,3-1,2 ng/ml, în timp ce concentraţii plasmatice de 10-20 ng/ml produc anestezie chirurgicală şi deprimare respiratorie profundă.

Siguranţă şi eficacitate clinică

La pacienţii cu dureri cronice provocate de cancer trataţi cu opioide în doze de întreţinere stabile, a fost observată o îmbunătăţire semnificativă statistic a diferenţelor de intensitate a durerii în cazul fentanilului sub formă de comprimate sublinguale, comparativ cu placebo, după 10 minute de la administrare (vezi fig. 1), însoţită de o reducere a necesităţii de tratament analgezic „la nevoie”.

Figura 1 Diferenţa medie a intensităţii durerii faţă de valorile iniţiale (± SE) pentru Fentanil comprimate sublinguale comparativ cu placebo (măsurate pe o scară Lickert de la 0 la 10)



Siguranţa şi eficacitatea fentanilului au fost evaluate la pacienţii cărora li s-a administrat medicamentul la debutul unui episod de durere intensă. Utilizarea preventivă a fentanilului sub formă de comprimate sublinguale pentru calmarea episoadelor de durere intensă predictibile nu a fost investigată în studiile clinice.

Similar tuturor agoniştilor receptorilor opioizi μ, fentanilul produce deprimare respiratorie dependentă de doză. Acest risc este mai mare la subiecţii care nu au fost trataţi anterior cu opioide comparativ cu pacienţii cu dureri severe sau cei cărora li se administrează tratament de lungă durată cu opioide. În mod caracteristic, tratamentul de lungă durată cu opioide determină apariţia toleranţei la reacţiile adverse.

Deşi, în general, opioidele cresc tonusul musculaturii tractului urinar, practic efectul tinde să fie variabil, în unele cazuri cauzând senzaţie imperioasă de urinare, în altele cauzând dificultăţi la urinare.

Opioidele cresc tonusul şi reduc contracţiile propulsive ale musculaturii netede a tractului gastro-intestinal, rezultând o prelungire a timpului de tranzit gastro-intestinal, ceea ce poate reprezenta cauza efectului constipant al fentanilului.

Opioidele pot influența axele hipotalamo-hipofizo-suprarenale sau -gonadale. Unele modificări care pot fi observate includ o creștere a prolactinei serice și scăderea cortizolului plasmatic și a testosteronului. Semnele și simptomele clinice pot fi evidente din aceste modificări hormonale.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Fentanilul este un medicament puternic lipofil, care se absoarbe foarte rapid la nivelul mucoasei cavităţii bucale şi mai lent la nivelul tractului gastro-intestinal. Fentanilul administrat pe cale orală este metabolizat în proporţie mare la primul pasaj hepatic şi la nivel intestinal.

Absorbție
TABFYL se prezintă sub formă de comprimate sublinguale cu dizolvare rapidă. Absorbţia rapidă a fentanilului se produce în decurs de aproximativ 30 minute de la administrarea TABFYL. Biodisponibilitatea absolută a TABFYL a fost calculată a fi aproximativ 54%. Concentraţiile plasmatice maxime medii de fentanil se situează între 0,2 şi 1,3 ng/ml (după administrarea a 100 până la 800 micrograme TABFYL) şi sunt atinse între 22,5 şi 240 minute de la administrare.

Distribuție
Aproximativ 80-85% din doza de fentanil se leagă de proteinele plasmatice, în principal de α1-glicoproteină şi într-o măsură mai mică, de albumină şi lipoproteine. Volumul de distribuţie pentru fentanil la starea de echilibru este de 3-6 l/kg.

Metabolizare
Fentanilul este metabolizat, în principal, prin intermediul CYP3A4 în metaboliţi inactivi farmacologic, inclusiv în norfentanil. După 72 ore de la administrarea intravenoasă a fentanilului, aproximativ 75% din doză este eliminată prin urină, în cea mai mare parte sub formă de metaboliţi, şi mai puţin de 10% din doză sub formă de substanţă activă nemodificată. Aproximativ 9% din doză se regăseşte în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliţi.

Eliminare
Clearance-ul plasmatic total al fentanilului este de aproximativ 0,5 l/oră/kg.

După administrarea TABFYL, timpul principal de înjumătăţire plasmatică prin eliminare pentru fentanil este de aproximativ 7 ore (interval cuprins între 3-12,5 ore), iar timpul de înjumătăţire plasmatică terminal este de aproximativ 20 ore (cuprins între 11,5- 25 ore).

Liniaritate/non-liniaritate
S-a demonstrat că profilul farmacocinetic al fentanilului este proporţional cu doza pentru doze cuprinse între 100 şi 800 µg. Studiile de farmacocinetică au demonstrat că mai multe comprimate sunt bioechivalente unei doze echivalente sub forma unui singur comprimat.

Insuficienţă renală/hepatică
Insuficienţa hepatică sau renală pot determina o creştere a concentraţiilor serice. Pacienţii vârstnici, caşectici sau debilitaţi pot prezenta un clearance mai redus al fentanilului, ceea ce poate duce la un timp de înjumătăţire plasmatică terminal prelungit (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele privind siguranţa farmacologică şi toxicitatea după doze repetate nu au evidenţiat niciun risc special pentru om, altele decât cele prezentate deja la celelalte puncte ale acestui RCP. Studiile efectuate la animal au evidenţiat fertilitate redusă şi mortalitate crescută la fetuşii de şobolan. Cu toate acestea, nu au fost demonstrate efecte teratogene.

Rezultatele testelor de mutagenitate la bacterii şi rozătoare au fost negative. Similar altor opioide, fentanilul a prezentat efecte mutagene *in vitro* asupra celulelor de mamifere. Riscul mutagen în cazul utilizării terapeutice pare improbabil deoarece aceste efecte au apărut doar la concentraţii foarte mari.

Studiile de carcinogenitate (o experienţă biologică alternativă, dermică, cu durata de 26 de săptămâni, efectuată la şoareci transgenici Tg.AC; un studiu de carcinogenitate subcutanată, cu durata de doi ani, efectuat la şobolan) efectuate cu fentanil nu au avut niciun rezultat care să indice un potenţial oncogen. Evaluarea lamelor de ţesut cerebral provenite din studiul de carcinogenitate efectuat la şobolan a evidenţiat leziuni cerebrale la animalele la care s-au administrat doze mari de citrat de fentanil. Nu se cunoaşte relevanţa la om a acestor constatări.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Comprimatele sublinguale este ambalat în:

blistere securizate pentru copii din aluminiu, perforate unidoză (PA-Al-PVC/Al-PET), ambalate în cutii de carton.

Mărimi de ambalaj:

100, 200, 300 și 400 micrograme: 10 x 1 și 30 x 1 comprimate

600 și 800 micrograme: 10 x1 și 30 x 1 comprimate

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Materialele reziduale trebuie eliminate în siguranţă. Pacienţii/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiţi să returneze în farmacie orice cantitate de medicament neutilizat, unde acestea trebuie eliminate în conformitate cu reglementările naţionale şi locale. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

SANDOZ S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Târgu Mureș
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14004/2021/01-02
14005/2021/01-02
14006/2021/01-02
14007/2021/01-02
14008/2021/01-02
14009/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023