

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fentanyl Actavis 25 micrograme/h plasture transdermic

Fentanyl Actavis 50 micrograme/h plasture transdermic

Fentanyl Actavis 100 micrograme/h plasture transdermic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fentanyl Actavis 25 micrograme/h plasture transdermic

Fiecare plasture transdermic eliberează 25 micrograme fentanil pe oră. Fiecare plasture transdermic de 7,5 cm² conține fentanil 4,125 mg.

Fentanyl Actavis 50 micrograme/h plasture transdermic

Fiecare plasture transdermic eliberează 50 micrograme fentanil pe oră. Fiecare plasture transdermic de 15 cm² conține fentanil 8,25 mg.

Fentanyl Actavis 100 micrograme/h plasture transdermic

Fiecare plasture transdermic eliberează 100 micrograme fentanil pe oră. Fiecare plasture transdermic de 30 cm² conține fentanil 16,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasture transdermic

Fiecare plasture transdermic: Plasture transparent și incolor, având imprimat pe folia de suport cu cerneală albastră: „fentanyl 25 µg /h”/ „fentanyl 50 µg /h”/ „fentanyl 100 µg /h”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți :

Fentanyl Actavis este indicat în tratamentul durerii cronice severe, care necesită tratament continuu pe termen lung cu analgezice opioide.

Copii și adolescenți :

- Tratamentul pe termen lung al durerii cronice severe la copii cu vârsta peste 2 ani cărora li se administrează tratament cu opioide.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele de Fentanyl Actavis trebuie individualizate în funcție de statusul pacientului și trebuie evaluate la intervale regulate de timp după inițiere. Trebuie utilizată doza minimă eficientă. Plasterii transdermici sunt creați să elibereze în circulația sistemică aproximativ 25, 50 și 100 mcg/oră fentanil, care reprezintă 0,6, 1,2 și respectiv 2,4 mg per zi.

Stabilirea dozei inițiale

Doza inițială adecvată de Fentanyl Actavis trebuie stabilită avându-se în vedere administrarea actuală de opioide la respectivul pacient. Se recomandă ca Fentanyl Actavis să fie utilizat la pacienți care au demonstrat că tratamentul cu opioide este bine tolerat. Alți factori care trebuie luați în considerare sunt starea generală curentă de sănătate și situația medicală a pacientului, inclusiv dimensiunile organismului, vârsta și gradul de tarare a organismului precum și gradul de tolerare a opioidelor..

Adulți

La pacienții cu tratament bine tolerat cu opioide

Pentru schimbarea tratamentului pacienților cu tratament bine tolerat cu opioide de la opioide administrate oral sau parenteral la Fentanyl Actavis se va consulta Conversia potenței echianalgezice de mai jos. Doza poate fi ajustată prin creștere sau scădere, dacă este necesar, în trepte de 12 sau 25 mcg/oră pentru a ajunge la doza adecvată cea mai mică de Fentanyl Actavis în funcție de răspunsul terapeutic și necesitățile de analgezice suplimentare.

La pacienții cărora nu li s-a administrat anterior opioide

În general, modul de administrare transdermic nu este recomandat la pacienții la care nu s-au utilizat anterior opioide. Trebuie luate în considerare căi de administrare alternative (oral, parenteral). Pentru a evita supradozarea se recomandă ca la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior opioide să se administreze doze mici cu eliberare imediată (de exemplu morfină, hidromorfonă, oxycodonă, tramadol și codeină) pentru a atinge doza echianalgezică cu fentanil cu o viteză de eliberare de 12 mcg/oră sau 25 mcg/oră. Ulterior, se poate face trecerea la Fentanyl Actavis. Sunt disponibili plasterii transdermici cu viteza de eliberare de 12 mcg/oră și trebuie folosiți ca doză de inițiere.

În cazul în care începerea unui tratament cu opioide orale nu este considerat posibil și fentanilul este considerat a fi singura opțiune adecvată de tratament la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior opioide, se va lua în considerare ca doză inițială doza minimă eficientă (de exemplu, 12 mcg/oră). În aceste circumstanțe, pacientul trebuie să fie monitorizat cu atenție. Potențialul de apariție a hipoventilației grave sau care pune viața în pericol există chiar și dacă pentru inițierea tratamentului la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior opioide se folosește cea mai mică doză de fentanil (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Conversia potenței echianalgezice

În cazul pacienților cărora li se administrează în prezent analgezice opioide, doza de inițiere a tratamentului cu Fentanyl Actavis trebuie stabilită pe baza dozei zilnice a opioidului administrat anterior. Pentru calcularea adecvată a dozei de inițiere a tratamentului cu Fentanyl Actavis, urmați pașii de mai jos.

1. Se calculează doza de opioid (mg/zi) utilizată în mod curent în 24 de ore.
2. Se convertește cantitatea astfel obținută în doza echianalgezică pentru 24 ore de morfină administrată oral, utilizând factorii de multiplicare pentru calea de administrare adecvată din Tabelul 1.
3. Pentru a obține doza de Fentanyl Actavis corespunzătoare dozei echianalgezică de morfină calculate pentru intervalul de 24 de ore, se vor utiliza Tabelele 2 și 3 de conversie a dozelor după cum urmează:
 - a. Tabelul 2 se utilizează pentru pacienții adulți care necesită schimbarea opioidelor sau care sunt mai puțin stabili clinic (rata de conversie a dozei de morfină administrată oral în fentanil administrat transdermic este aproximativ egală cu 150:1).
 - b. Tabelul 3 se utilizează pentru pacienții adulți care au avut un tratament stabil și bine tolerat cu opioide (rata de conversie a dozei de morfină administrată oral în fentanil administrat transdermic este aproximativ egală cu 100:1).

Tabelul 1: Conversia potenței echianalgezice - Factori de multiplicare pentru conversia dozei zilnice a opioidului administrat anterior la doza echianalgezică corespunzătoare de morfină pentru 24 de ore administrată oral (mg/zi opioid administrat anterior x Factor = doza echianalgezică corespunzătoare de morfină pentru 24 de ore administrată oral)

Opioid administrat anterior	Calea de administrare	Factor de multiplicare
Morfină	oral	1 ^a
	parenteral	3
Buprenorfină	sublingual	75
	parenteral	100
Codeină	oral	0,15
	parenteral	0,23 ^b
Diamorfină	oral	0,5
	parenteral	6 ^b
Fentanil	oral	-
	parenteral	300
Hidromorfonă	oral	4
	parenteral	20 ^b
Ketobemidonă	oral	1
	parenteral	3
Levorfanol	oral	7,5
	parenteral	15 ^b
Metadonă	oral	1,5
	parenteral	3 ^b
Oxicodonă	oral	1,5
	parenteral	3
Oximorfonă	rectal	3
	parenteral	30 ^b
Petidină	oral	-
	parenteral	0,4 ^b
Tapentadol	oral	0,4
	parenteral	-
Tramadol	oral	0,25
	parenteral	0,3

^a Potența orală/i.m. pentru morfină se bazează pe experiența clinică la pacienții cu durere cronică.

^b Pe baza unor studii cu doză unică, în care o doză i.m. din fiecare substanță activă menționată a fost comparată cu morfină pentru a stabili potența relativă. Dozele orale sunt cele recomandate la trecerea de la o cale de administrare parenterală la o cale de administrare orală.

Referință: Adaptat după 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95, actualizat. 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.

Tabel 2: Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu fentanil, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină (pentru pacienții ce necesită schimbarea opioidelor sau care sunt mai puțin stabili clinic: rata de conversie a dozei de morfină administrată oral în fentanil administrat transdermic este aproximativ egală cu 150:1)¹

Doza de morfină administrată oral în 24 de ore (mg/zi)	Doza de fentanil cu eliberare transdermică (mcg/h)

≤ 90	12
90- 134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹ În studiile clinice, aceste interval ale dozelor zilnice de morfină au fost utilizate ca o bază pentru conversia tratamentului cu fentanil cu eliberare transdermică

Tabel 3: Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu fentanil calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină (pentru pacienții care au avut un tratament stabil și bine tolerat cu opioide pentru o lungă perioadă de timp: rata de conversie a dozei de morfină administrată oral în fentanil administrat transdermic este aproximativ egală cu 100:1)

Doza de morfină administrată oral în 24 de ore (mg/zi)	Doza de fentanil cu eliberare transdermică (mcg/h)
< 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Evaluarea inițială a efectului analgezic maxim al Fentanil Actavis nu poate fi făcută înainte ca pastilele să fie purtat timp de 24 de ore. Această întârziere se datorează creșterii progresive a concentrației serice de fentanil în cele 24 de ore după aplicarea inițială a pastilei.

Prin urmare, terapia anterioară cu analgezic ar trebui să fie eliminată treptat după aplicarea dozei inițiale, până când eficacitatea analgezică cu Fentanil Actavis este atinsă.

Stabilirea dozelor și tratamentul de întreținere

Fentanil Actavis pasture transdermic trebuie înlocuit la fiecare 72 de ore.

Doza trebuie ajustată treptat pentru fiecare pacient individual în funcție de utilizarea medie zilnică de analgezice suplimentare, până este atins un echilibru între eficacitatea analgezică și tolerabilitate. Ajustarea dozei trebuie realizată în mod normal cu creșteri de 12 mcg/oră sau 25 mcg/oră, deși ar trebui luate în considerare cerințele analgezice suplimentare (morfină pe cale orală 45/90 mg/zi ≈ Fentanil Actavis 12/25 mcg/oră) și severitatea durerii resimțite de pacient. După o creștere a dozei, poate dura până la 6 zile pentru ca pacientul să ajungă la nivelul de echilibru pentru noua doză. Prin urmare, după o creștere a dozei, pacienții trebuie să poarte pastilele cu doza mărită, două aplicații a câte 72 de ore, înainte de a se face orică altă creștere suplimentară a dozei .

Pentru doze mai mari de 100 mcg/oră se poate utiliza mai mult de un plastru transdermic Fentanyl Actavis. Pacienții pot necesita doze suplimentare periodice dintr-un analgezic cu acțiune rapidă pentru ameliorarea durerii subite. Atunci când Fentanyl Actavis este utilizat în doze ce depășesc 300 mcg/oră, trebuie luate în considerare metode suplimentare sau alternative de analgezice.

În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea hiperalgeziei, toleranța și progresia bolii subiacente (vezi pct. 4.4).

Dacă, în timpul primei aplicări, efectul analgezic este insuficient, plastrulele transdermic Fentanyl Actavis poate fi înlocuit după 48 de ore cu un alt plastru cu aceeași doză sau doza poate fi mărită după 72 de ore.

Dacă plastrulele transdermic trebuie înlocuit (de exemplu, plastrulele transdermic se desprinde de tegument) înainte de cele 72 de ore, un alt plastru transdermic cu aceeași doză trebuie aplicat pe o nouă zonă a pielii. Acest lucru poate duce la o creștere a concentrației serice (vezi pct. 5.2) și pacientul trebuie monitorizat cu atenție.

Oprirea tratamentului cu Fentanyl Actavis

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Fentanyl Actavis, înlocuirea cu orice alt opioid trebuie să se realizeze treptat, pornind cu o doză mică și crescând lent. Aceasta, deoarece concentrațiile de fentanil scad treptat după îndepărtarea plastrului transdermic cu fentanil. Poate dura 20 de ore sau mai mult până când concentrația plasmatică de fentanil se reduce cu 50%. În general, întreruperea administrării analgezicelor opioide trebuie realizată treptat pentru a preveni apariția simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și 4.8). Au existat rapoarte conform cărora întreruperea rapidă a analgezicelor opioide la pacienții care sunt dependenți fizic de opioide a dus la simptome grave de sevraj și durere necontrolată. Micșorarea dozei trebuie să se bazeze pe doza individuală, durata tratamentului și răspunsul pacientului în ceea ce privește simptomele de durere și de sevraj. Pacienții cu tratament pe termen lung pot avea nevoie de o reducere mai treptată. Pentru pacienții care au fost tratați pentru o perioadă scurtă de timp, poate fi luat în considerare un program de reducere mai rapid.

Simptomele de întrerupere la opioide pot să apară la unii pacienți după trecerea de la un tratament la altul sau după ajustarea dozei.

Datele cuprinse în Tabelele 1, 2 și 3 trebuie utilizate pentru conversia de la tratamentul cu alte opioide la fentanil și nu pentru trecerea de la fentanil la alte terapii pentru a evita supraestimarea dozei noului analgezic utilizat și potențiala producere a supradozajului.

Populații speciale de pacienți

Pacienții vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie monitorizați cu atenție și dozele trebuie individualizate în funcție de starea pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții vârstnici cărora nu li s-a administrat anterior opioide, tratamentul trebuie luat în considerare doar dacă beneficiile depășesc riscurile. În aceste cazuri, doar doza de 12 mcg/oră de fentanil trebuie luată în considerare pentru tratamentul inițial.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică trebuie monitorizați cu atenție și dozele trebuie individualizate în funcție de starea pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică cărora nu li s-a administrat anterior opioide, tratamentul trebuie luat în considerare doar dacă beneficiile depășesc riscurile. În aceste cazuri, doar doza de 12 mcg/oră de fentanil trebuie luată în considerare pentru tratamentul inițial.

Copii și adolescenți

Adolecenți cu vârsta de 16 ani și peste:
A se administra dozele pentru adulți.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani

Fentanyl Actavis trebuie administrat numai la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani) care tolerează opioide, cărora li se administrează deja doze echivalente cu cel puțin 30 mg morfină pe zi oral. Pentru trecerea pacienților copii și adolescenți de la opioide cu administrare orală la Fentanyl Actavis a se consulta Conversia potenței echianalgezice (Tabelul 1) și Doza recomandată de Fentanyl Actavis, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină (Tabelul 4)..

Tabel 4: Doza recomandată de fentanil cu eliberare transdermică pentru pacienți copii și adolescenți¹ calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină²

Doza de morfină administrată oral, pe 24 de ore (mg/zi)	Doza de Fentanyl cu eliberare transdermică (micrograme/h)
30- 44	12
45- 134	25

¹Schimbarea tratamentului la fentanil cu eliberare transdermică, doze mai mari de 25 mcg/oră este similară atât la adulți cât și la copii și adolescenți (vezi tabelul 2).

²În studii clinice, aceste intervale de doze zilnice de morfină administrată pe cale orală au fost utilizate ca bază pentru schimbarea tratamentului la Fentanil cu eliberare transdermică.

În două studii efectuate la copii și adolescenți, doza necesară de fentanil sub formă de platură transdermică a fost calculată în mod conservator: 30 mg până la 44 mg pe zi morfină administrată oral sau doza echivalentă de opioid a fost înlocuită cu un platură transdermică de fentanil de 12 mcg/oră. Trebuie notat faptul că această schemă de conversie pentru copii și adolescenți se aplică numai la schimbarea tratamentului de la morfină administrată oral (sau echivalentul său) la platurii transdermice cu fentanil. Schema de conversie nu trebuie utilizată la schimbarea tratamentului de la fentanil la alți opioizi, deoarece poate să apară supradozajul.

Efectul analgezic al primei doze de fentanil platură transdermică nu va fi optim în primele 24 de ore. De aceea, în primele 12 ore după trecerea la fentanil platură transdermică, pacientului trebuie să i se administreze doza anterioară obișnuită de analgezic. În următoarele 12 ore, aceste analgezice trebuie administrate în funcție de necesarul clinic.

Se recomandă monitorizarea pacientului pentru reacții adverse, care pot include hipoventilație, pentru cel puțin 48 de ore după inițierea tratamentului cu Fentanyl Actavis sau după creșterea dozelor (vezi pct. 4.4).

Fentanyl Actavis nu trebuie administrat copiilor cu vârstă sub 2 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Stabilirea treptată a dozelor și tratamentul de menținere la copii și adolescenți

Plasturele transdermice Fentanyl Actavis trebuie înlocuite la fiecare 72 de ore. Doza trebuie ajustată individual până când este obținut un echilibru între eficacitatea analgezică și tolerabilitate. Dozele nu trebuie crescute la intervale mai mici de 72 de ore. Dacă efectul analgezic al Fentanyl Actavis este insuficient, trebuie să se administreze suplimentar morfină sau alt opioid cu durată scurtă de acțiune. În funcție de necesitățile analgezice suplimentare și de statusul durerii la copil sau adolescent, se poate lua decizia de creștere a dozei.

Ajustarea dozei trebuie făcută în trepte de 12 mcg/ ora.

Mod de administrare

Fentanyl Actavis este pentru utilizare transdermică.

Fentanyl Actavis trebuie aplicat pe o suprafață cutanată neirritată și neiradiată, plană, pe torace sau pe partea superioară a brațului.

La copii mici, zona preferabilă pentru aplicarea plasturelui este partea superioară a spatelui, pentru a minimiza posibilitatea de îndepărtare a plasturelui de către copil.

Părul de la locul zonei de aplicație (o zonă fără păr este de preferat) trebuie tăiat (nu ras) înainte de aplicare. Dacă zona de aplicare a Fentanyl Actavis necesită spălare înainte de aplicarea plasturelui, acest lucru trebuie făcut cu apă. Nu trebuie utilizate săpunurile, uleiurile, loțiunile sau alt agent care poate irita pielea sau modifica proprietățile 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 Actavis trebuie imediat aplicat după ce a fost scos din plicul de protecție sigilat. Plasturele trebuie extras din ambalajul protector prin îndoirea inițială de-a lungul liniei marcate (localizată în apropierea vârfului săgeții de pe eticheta ambalajului) (indicat de vârful săgeții de pe plic de-a lungul marginii) și, ulterior, ruperea cu atenție a acestuia. Dacă ambalajul este tăiat cu foarfecele, acest lucru trebuie făcut în apropierea marginii sigilate, astfel încât să nu se distrugă plasturele din interior. Plicul protector pentru plasturele transdermic este decupat. Pliți plasturele transdermic la mijloc și îndepărtați fiecare jumătate a foliei de protecție separat. A se evita atingerea părții adezive a plasturelui. Aplicați plasturele pe piele prin apăsarea cu fermitate a plasturelui cu podul palmei timp de aproximativ 30 secunde. Asigurați-vă de adeziunea adecvată a marginilor plasturelui la tegument. Apoi se spală mâinile cu apă curată.

Fentanyl Actavis poate fi purtat în mod 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 a se putea aplica un plasture nou, pe aceeași zonă.

Deoarece plasturele transdermic este protejat la exterior de un film de acoperire rezistent la apă, poate fi purtat, de asemenea, la duș.

Ocazional, poate fi necesară fixarea suplimentară a plasturelui.

Dacă rămân urme ale plasturelui pe piele, după îndepărtarea acestuia, acestea pot fi curățate utilizând cantități considerabile de apă și săpun. Nu trebuie folosit niciodată alcool sanitar sau alți solvenți pentru curățare, deoarece aceștia pot pătrunde prin piele, datorită efectului plasturelui.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1. În tratamentul durerii acute sau postoperatorii, având în vedere faptul că nu există posibilitatea ajustării treptate a dozei pentru utilizarea pe termen scurt și că există posibilitatea hipoventilației severe sau care pune viața în pericol.

Deprimare severă a sistemului respirator.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care au manifestat reacții adverse grave trebuie monitorizați timp de cel puțin 24 ore după îndepărtarea Fentanyl Actavis sau mai mult, în funcție de simptomele clinice, deoarece concentrațiile plasmatiche de fentanil scad treptat și se reduc cu aproximativ 50% la 20 până la 27 ore după aceea.

Pacienții și îngrijitorii acestora trebuie instruiți că Fentanyl Actavis conține substanță activă într-o concentrație care poate fi letală, în special pentru copii. De aceea, ei trebuie să nu lase plasturii transdermici la vederea și îndemâna copiilor, înainte și după folosirea acestora.

Din cauza riscurilor, inclusiv a rezultatelor fatale, asociate cu ingestia accidentală, utilizarea greșită sau în exces, pacienții și îngrijitorii acestora trebuie sfătuiți să păstreze Fentanyl Actavis într-un loc sigur care nu este accesibil altor persoane.

Pacienți cărora nu li s-au administrat anterior opioide și care nu tolerează opioide

Utilizarea fentanil plasture transdermic la pacienți cărora nu li s-au administrat anterior opioide puternice a fost asociată în cazuri foarte rare cu deprimare respiratorie semnificativă și/sau deces când a fost utilizat ca tratament inițial cu opioide, în special la pacienții cu durere non-canceroasă. Există posibilitatea apariției hipoventilației severe sau care poate pune în pericol viața la pacienții netratați anterior cu opioide, chiar dacă este utilizată cea mai scăzută doză de fentanil plasture transdermic în special dacă aceștia sunt vârstnici sau pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. Tendința de dezvoltare a toleranței prezintă variabilitate mare individuală. Este recomandat ca Fentanyl Actavis să fie utilizat la pacienți care au demonstrat o tolerabilitate bună la opioide (vezi pct. 4.2).

Deprimarea respiratorie

În timpul tratamentului cu Fentanyl Actavis, unii pacienți pot prezenta deprimare respiratorie semnificativă și trebuie monitorizați pentru acest efect. Deprimarea respiratorie poate persista și după îndepărtarea Fentanyl Actavis. Incidența deprimării respiratorii crește odată cu creșterea dozei de fentanil plasture transdermic (vezi și pct. 4.9).

Opioidele pot provoca tulburări de respirație legate de somn, inclusiv apnee centrală în somn (ACS) și hipoxie în timpul somnului. Utilizarea opioidului crește riscul de ACS într-un mod dependent de doză. La pacienții care se prezintă cu ACS se ia în considerare reducerea dozei totale de opiacee.

Riscul asociat utilizării concomitente a medicamentelor care deprimă sistemul nervos central (SNC), inclusiv medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asemănătoare, alcoolul sau medicamente antidepresive ale SNC

Utilizarea concomitentă a fentanilului și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asemănătoare, alcool sau medicamente antidepresive ale SNC, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și moarte. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu medicamente sedative trebuie alocată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie de prescriere a fentanilului concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Boala pulmonară cronică

La pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă (BPCO) sau alte tipuri de boli pulmonare, Fentanyl Actavis poate produce reacții adverse mai severe. La astfel de pacienți, opioidele pot determina scăderea travaliului respirator și creșterea rezistenței căilor aeriene la flux.

Efectele tratamentului pe termen lung și toleranța

La toți pacienții, toleranța la efectele analgezice, hiperalgezia, dependența fizică și dependența psihică se pot dezvolta la administrarea repetată a opioidelor, în timp ce toleranța incompletă este dezvoltată pentru unele reacții adverse, cum ar fi constipația indusă de opioide. În special la pacienții cu dureri cronice non-canceroase, s-a raportat că aceștia nu pot experimenta o ameliorare semnificativă a intensității durerii datorită tratamentului opioid continuu pe termen lung. Se recomandă reevaluarea caracterului adecvat al utilizării în continuare a Fentanyl Actavis în mod regulat la momentul reînnoirii prescripțiilor pacienților. Atunci când se decide că nu există niciun beneficiu pentru continuare, trebuie aplicată o reducere treptată a dozei pentru a aborda simptomele de retragere.

Nu întrerupeți brusc Fentanyl Actavis la un pacient dependent fizic de opioide. Sindromul de întrerupere poate apărea la încetarea bruscă a terapiei sau la reducerea dozei. S-a raportat că o reducere rapidă a Fentanyl Actavis la un pacient dependent fizic de opioide poate duce la simptome grave de sevraj și durere necontrolată (vezi pct 4.2 și 4.8). Atunci când un pacient nu mai necesită terapie, este recomandabil să se micșoreze treptat doza pentru a minimiza simptomele care apar din cauza întreruperii. Reducerea treptată de la o doză mare poate dura săptămâni până la luni.

Sindromul de sevraj al medicamentului opioid se caracterizează prin unele sau toate dintre următoarele: agitație, lacrimare, rinoree, căscat, transpirație, frisoane, mialgie, midriază și palpitații. Alte simptome se pot dezvolta, de asemenea, inclusiv iritabilitate, agitație, anxietate, hiperkinezie, tremor, slăbiciune, insomnie, anorexie, crampe abdominale, greață, vărsături, diaree, creșterea tensiunii arteriale, creșterea frecvenței respiratorii sau a ritmului cardiac.

Tulburări de utilizare a opioidelor (abuz și dependență)

Administrarea repetată de Fentanyl Actavis poate duce la tulburare de utilizare a opioidelor (TUO). Abuzul sau utilizarea incorectă intenționată a Fentanyl Actavis poate determina supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TUO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări de utilizare a substanțelor (incluzând consumul abuziv de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate). Pacienții tratați cu medicamente opioide vor necesita monitorizare pentru depistarea apariției semnelor de TUO cum ar fi comportamentul de căutare a medicamentelor (de exemplu solicitări prea timpurii de reumplere) în special la pacienții cu risc crescut. Această monitorizare include analiza opioidelor și a medicamentelor psihoactive (cum sunt benzodiazepinele) administrate concomitent. La pacienții care prezintă semne și simptome de TUO trebuie avută în vedere consultarea cu un specialist în dependențe. Dacă urmează să apară întreruperea opioidului (vezi pct 4.4).

Afecțiuni ale sistemului central nervos, inclusiv presiune intracraniană

Fentanyl Actavis trebuie utilizat cu prudență la pacienții care pot fi în mod special sensibili la efectele intracraniene ale retenției de CO₂, cum sunt cei cu semne de tensiune intracraniană crescută, afectarea stării de conștiență sau comă. Fentanyl Actavis trebuie utilizat cu prudență de pacienții cu tumori cerebrale.

Afecțiuni cardiace

Fentanilul poate determina bradicardie și, în consecință, nu trebuie administrat pacienților cu bradiaritmie.

Hipotensiune arterială

Opioidul poate determina hipotensiune arterială în special la pacienții cu hipovolemie. Hipotensiunea arterială esențială simptomatică și/sau hipovolemia trebuie corectată înainte de inițierea tratamentului cu platurii transdermice cu fentanil.

Insuficiență hepatică

Fentanilul este metabolizat la compuși inactivi la nivelul ficatului, așadar pacienții cu afecțiuni hepatice ar putea manifesta o eliminare întârziată. Dacă pacienților cu insuficiență hepatică li se administrează Fentanyl Actavis, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de toxicitate a fentanilului și, dacă este necesar, dozele de Fentanyl Actavis trebuie reduse (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Chiar dacă insuficiența renală nu este de așteptat să afecteze în mod relevant clinic eliminarea de fentanil, se recomandă precauție deoarece farmacocinetica fentanil nu a fost studiată la această populație de pacienți (vezi pct. 5.2). Tratamentul trebuie luat în considerare doar dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă pacienții cu insuficiență renală sunt tratați cu Fentanyl Actavis, aceștia trebuie atent supravegheați pentru semnele de toxicitate ale fentanilului și, dacă este necesar, dozele de Fentanyl Actavis trebuie reduse. Restricționări suplimentare se aplică în cazul pacienților cu insuficiență renală la care nu s-au administrat anterior opioide (vezi pct. 4.2).

Pacienții febrili/aplicații de căldură externă

Concentrația plasmatică de fentanil poate crește dacă temperatura corporală crește (vezi pct. 5.2). Prin urmare, pacienții cu febră trebuie monitorizați pentru reacții adverse la opioide, iar doza de Fentanyl Actavis trebuie ajustată dacă este necesar. Există un potențial de creștere a eliberării fentanilului dependent de temperatură, cu posibile consecințe ale supradozajului și deces.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea zonei de aplicare a Fentanyl Actavis la surse de căldură externă cum sunt pernele electrice, paturile cu apă caldă, lămpile pentru încălzire sau pentru bronzat, expunerea la soare, băile fierbinți prelungite, sauna și băile jacuzzi fierbinți.

Sindromul serotoninergic

Se recomandă precauție atunci când Fentanyl Actavis este administrat concomitent cu medicamente care afectează sistemele de neurotransmițători serotoninergice.

Apariția unui sindrom serotoninergic care poate pune viața în pericol poate avea loc la utilizarea concomitentă de medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (INRS) și cu medicamente care împiedică metabolizarea serotoninei (inclusiv inhibitorii ai monoaminoxidazei - IMAO). Acestea pot apărea chiar și la doza recomandată (vezi pct 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mentale (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate vegetativă (de exemplu tahicardie, variații ale tensiunii arteriale, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiper-reflexie, lipsă de coordonare, rigiditate) și/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă se suspectează apariția sindromului serotoninergic, trebuie luată în considerare întreruperea rapidă a tratamentului cu Fentanyl Actavis.

Interacțiuni cu alte medicamente

Inhibitori ai CYP 3A4:

Utilizarea Fentanyl Actavis concomitent cu inhibitorii ai citocromului P450 3A4 (CYP 3A4) poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice, care ar putea crește sau prelungi efectele terapeutice, cât și reacțiile adverse, și ar putea cauza deprimare respiratorie severă. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă de Fentanyl Actavis și inhibitorii ai CYP3A4, decât dacă beneficiile depășesc riscul apariției de reacții adverse. În general, pacienții trebuie să aștepte 2 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitorii ai CYP3A4 înainte de a aplica primul Fentanyl Actavis platură transdermic. Cu toate acestea, durata inhibării variază și unii inhibitorii ai CYP3A4 cu un timp de eliberare prelungit, precum amiodarona sau inhibitorii dependenți de timp precum eritromicina, idelalisib, nicardipină și ritonavir, pot necesita perioade mai lungi. Prin urmare, informațiile referitoare la produs ale inhibitorilor CYP3A4 trebuie să fie consultate pentru timpul de înjumătățire plasmatică al substanței active și durata efectului inhibitor înainte de aplicarea primului platură transdermic Fentanyl Actavis. Pacientul în tratament cu Fentanyl Actavis trebuie să aștepte cel puțin 1 săptămână după îndepărtarea ultimului platură transdermic înainte de a iniția tratamentul cu un inhibitor al CYP3A4. Dacă administrarea concomitentă de Fentanyl Actavis și inhibitor al CYP3A4 nu poate fi evitată, este necesară monitorizarea atentă pentru semne și simptome ale unui efect terapeutic exacerbat sau prelungit și ale reacțiilor adverse ale fentanilului (în mod particular deprimare respiratorie) și, după cum este necesar, doza de Fentanyl Actavis trebuie redusă sau tratamentul întrerupt (vezi pct. 4.5).

Expunerea accidentală prin transfer al platurei transdermic

Atașarea accidentală a unui platură cu fentanil de tegumentul unei persoane care nu utilizează platurii (în special de tegumentul unui copil), atunci când sunt în același pat sau au un contact fizic cu o persoană care utilizează platurii, poate duce la supradozaj cu opioide la persoana care nu utilizează platurii. Pacienții trebuie sfătuiți, că dacă are loc atașarea accidentală a unui platură de tegumentul altei persoane, trebuie să îndepărteze imediat platurile respectiv de pe pielea persoanei care nu utilizează platurii (vezi pct. 4.9).

Utilizare la pacienți vârstnici

Datele provenite din studiile clinice efectuate cu fentanil administrat intravenos, sugerează faptul că, pacienții vârstnici pot avea un clearance plasmatic mai mic, un timp de înjumătățire plasmatică prelungit și pot fi mai sensibili la substanța activă, comparativ cu pacienții mai tineri. Dacă pacienții

vârstnici sau cei care prezintă cașexie primesc Fentanyl Actavis, aceștia trebuie atent supravegheați pentru semne de toxicitate a fentanilului și, dacă este necesar, dozele trebuie reduse (vezi pct. 5.2).

Tract gastrointestinal

Opioidele cresc tonusul și scad contracțiile propulsive ale musculaturii netede ale tractului gastrointestinal. Prelungirea în consecință a tranzitului intestinal ar putea fi responsabilă pentru efectul de constipație al fentanilului. Pacienții trebuie avertizați să ia măsuri de prevenție a constipației, profilaxia cu laxative trebuie luată în considerare. La pacienții cu constipație cronică trebuie luate măsuri suplimentare de precauție. În cazul prezenței sau suspiciunii de ileus paralytic, tratamentul cu Fentanyl Actavis trebuie oprit.

Pacienți cu miastenia gravis

Pot să apară reacții (mio)clonice non-epileptice. Tratamentul pacienților cu miastenia gravis trebuie efectuat cu precauție.

Utilizarea concomitentă cu agonști/antagonști micști

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

Investigarea prin rezonanță magnetică

Plasturii transdermici cu fentanyl conțin metal. Plasturele trebuie să fie îndepărtat înainte de scanarea RMN, deoarece se poate supraîncălzi pe durata scanării RMN și poate cauza arsuri în zona învecinată plasturelui.

Copii și adolescenți

Fentanyl Actavis nu trebuie administrat la copii și adolescenți netratați anterior cu opioide (vezi pct. 4.2.). Potențialul de hipoventilație gravă sau care pune viața în pericol există fără legătură cu doza de Fentanyl Actavis administrat transdermic.

Fentanyl Actavis nu a fost studiat la copii cu vârsta sub 2 ani. Fentanyl Actavis trebuie administrat numai la copiii cu vârsta de 2 ani sau peste, care tolerează opioide (vezi pct. 4.2.).

Pentru a evita ingerarea accidentală de către copii este necesară prudență atunci când se alege locul de aplicare al plasturelui transdermic Fentanyl Actavis (vezi pct. 4.2 și 6.6) și se monitorizează aplicarea plasturelui cu atenție.

Hiperalgezia indusă de opioide

Hiperalgezia indusă de opioide (HIO) este un răspuns paradoxal la un opioid în care există o creștere a percepției durerii, în ciuda expunerii constante 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 ca niveluri crescute de durere, durere mai generalizată (adică mai puțin focală), sau durere de la stimuli obișnuși (adică non-dureroși) (alodinia), fără nici o dovadă de progresie a bolii. Atunci când se suspectează HIO, doza de opioid trebuie redusă sau întreruptă treptat, dacă este posibil.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente care acționează asupra sistemului central/deprimante ale sistemului nervos central (SNC), inclusiv alcoolul etilic și deprimante narcotice ale sistemului nervos central (SNC)

Utilizarea concomitentă a Fentanyl Actavis cu alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central (incluzând benzodiazepinele sau alte medicamente sedative/hipnotice, opioide, anestezice generale, neuroleptice fenotiazinice, tranchilizante, antihistaminice cu acțiune sedativă, alcool și alte deprimante ale SNC) și relaxante musculo-scheletice, pot produce efecte deprimante respiratorii, hipotensiune arterială și sedarea profundă, comă sau deces. Prescrierea concomitentă a depresivelor SNC și a Fentanyl Actavis ar trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alte opțiuni alternative de tratament. Utilizarea concomitentă a oricăruia dintre medicamentele menționate anterior

cu Fentanyl Actavis necesită supravegherea și monitorizarea atentă a pacientului. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO)

Nu se recomandă utilizarea Fentanyl Actavis la pacienții la care este necesară administrarea concomitentă a unui IMAO. Au fost raportate interacțiuni severe și imprevizibile cu IMAO, constând în potențarea efectelor opioidice sau potențarea efectelor serotoninergice. Ca urmare, Fentanyl Actavis nu trebuie utilizat timp de 14 zile după întreruperea tratamentului cu IMAO.

Medicamente serotoninergice

Utilizarea concomitentă a fentanilului cu un medicament serotoninergic, cum este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (INRS) și cu un inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO), poate crește riscul de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol. Utilizarea concomitentă trebuie făcută cu precauție. Pacientul trebuie ținut sub atentă observație, în special în timpul inițierii tratamentului și ajustării dozei. (vezi pct 4.4)

Utilizarea concomitentă cu agonști/antagonști micși

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu buprenorfină, nalbufină sau pentazocină. Acestea au o afinitate mare pentru receptorii opioidici cu activitate intrinsecă relativ redusă și prin urmare, antagonizează parțial efectul analgezic al fentanil și pot induce simptome de întrerupere la pacienții dependenți de opioide (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanilul, o substanță activă cu clearance crescut, este metabolizat rapid și în proporție mare, în principal de izoenzima CYP3A4.

Utilizarea concomitentă de fentanil plasture transdermic și inhibitori ai citocromului P540 3A4 (CYP3A4) poate determina o creștere a concentrațiilor plasmatice de fentanil, care pot accentua sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse, și poate provoca deprimare respiratorie gravă. Gradul de interacțiune cu inhibitorii puternici ai CYP3A4 este așteptat să fie mai mare decât cu inhibitorii slabi sau moderați ai CYP3A4. Au fost raportate cazuri de depresie respiratorie gravă după administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 și fentanil administrat sub formă de plasture transdermic, inclusiv un caz letal după administrarea concomitentă cu inhibitor moderat al CYP3A4. Administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 și fentanil plasture transdermic nu este recomandată, decât dacă pacientul este monitorizat îndeaproape (vezi pct 4.4). Exemple de substanțe active care pot crește concentrația de fentanil: amiodaronă, cimetidină, claritromicină, diltiazem, eritromicină, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, ritonavir, verapamil și voriconazol (această listă nu este exhaustivă). După administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 slabi, moderați sau puternici cu fentanil cu administrare intravenoasă pe termen scurt, scăderea clearance-ului fentanil a fost în general $\leq 25\%$, totuși cu ritonavir (un inhibitor puternic al CYP3A4), clearance-ul fentanil a scăzut în medie 67%. Amploarea interacțiunilor administrării concomitente a inhibitorilor CYP3A4 cu fentanil cu administrare transdermică pe termen lung nu este cunoscută, dar poate fi mai mare decât în cazul administrării intravenoase pe termen scurt.

Inductori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4)

Utilizarea concomitentă a fentanilului cu administrare transdermică cu inductorii de CYP3A4 poate determina scăderea concentrației plasmatice de fentanil și scăderea efectului terapeutic. În cazul administrării concomitente de inductori ai CYP3A4 și Fentanyl Actavis, se recomandă precauție. Acest lucru poate necesita o ajustare a dozei de Fentanyl Actavis sau trecerea la o altă substanță activă analgezică. O scădere a dozei de fentanil și o monitorizare atentă se impune în anticiparea întreruperii tratamentului concomitent cu inductor al CYP3A4. Efectele inductorului enzimatic scad treptat și pot duce la o creștere a concentrației plasmatice de fentanil, care ar putea crește sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse, și se poate produce deprimare respiratorie gravă. În această situație, trebuie făcută o monitorizare atentă până la stabilizarea efectelor medicamentului. Exemple ale

substanțelor care pot scădea concentrația plasmatică de fentanil: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și rifampicină (această listă nu este exhaustivă).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost desfășurate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea fentanil transdermic la femeile însărcinate. Studiile la animale au evidențiat o oarecare toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut, cu toate că s-a observat că fentanil, utilizat ca anestezie intravenos, trece bariera placentară în timpul stadiilor timpurii ale sarcinii. Sindromul neonatal de întrerupere a tratamentului a fost raportat la nou-născuții mamelor care au utilizat fentanil transdermic în mod cronic în timpul sarcinii. Fentanyl Actavis trebuie utilizat în timpul sarcinii, doar dacă este absolut necesar.

Nu se recomandă utilizarea Fentanyl Actavis în timpul nașterii deoarece acesta nu trebuie utilizat în tratamentul durerii acute sau postoperatorii (vezi pct. 4.3). Mai mult, deoarece fentanilul traversează bariera placentară, utilizarea Fentanyl Actavis în timpul nașterii ar putea determina deprimare respiratorie la nou-născut.

Alăptarea

Fentanilul este excretat în laptele uman și poate determina sedare/depimare respiratorie la sugar. În consecință, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Fentanyl Actavis și timp de cel puțin 72 de ore după îndepărtarea plasturelui.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele fentanilului asupra fertilității. Unele studii efectuate la șobolani au evidențiat fertilitate redusă și mortalitate sporită a embrionilor la doze toxice materne (vezi pct. 5.3).

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

Fentanyl Actavis poate afecta abilitatea psihică și/sau mentală necesară pentru a îndeplini sarcini potențial periculoase cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Siguranța fentanil transdermic a fost evaluată la 1565 subiecți adulți și 289 copii și adolescenți, incluși în 11 studii clinice (1 studiu clinic dublu- orb, controlat placebo, 7 studii clinice deschise cu control activ; 3 studii clinice deschise, fără control) utilizat pentru managementul durerilor cronice din cadrul patologiei maligne sau ne-maligne. Acești subiecți au luat cel puțin 1 doză de fentanil transdermic și au furnizat date privind siguranța fentanilului. Pe baza datelor de siguranță din aceste studii clinice, cele mai frecvente (de exemplu, incidență $\geq 10\%$) reacții adverse raportate au fost (cu incidență %): greață (35,7%), vărsături (23,2%), constipație (23,1%), somnolență (15%), amețeli (13,1%), și dureri de cap (11,8%).

Reacțiile adverse raportate în asociere cu utilizarea fentanil transdermic din aceste studii clinice, inclusiv reacțiile adverse menționate mai sus, și cele din experiența de după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în Tabelul 5.

Grupele de frecvență prezentate utilizează 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 ($< 1/10000$), frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile din studiile clinice). Reacțiile adverse sunt prezentate după Clasificarea pe aparate, sisteme și organe, în ordinea descreșterii seriozității în cadrul categoriei de frecvență.

Clasificarea aparate, sisteme și organe	Tabloul 5: Reacții adverse la medicament la pacienți adulți, copii și adolescenți				
	Grupe de frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări 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
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, Amețeală, Cefalee	Tremor, Paraestezii	Hipoestezii, Convulsii (incluzând convulsii clonice și convulsii de tip grand mal), Amnezie, Nivel de conștiență scăzut, Pierderea conștienței		
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	Mioză	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij			
Tulburări cardiace		Palpitații, Tahicardie	Bradocardie, Cianoză		
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Deprimare respiratorie, Detresă respiratorie	Apnee, Hipoventilație	Bradipnee
Tulburări gastrointestinale	Greață, Vărsături, Constipație	Diaree, Xerostomie, Durere abdominală, Durere abdominală superioară, Dispepsie	Ileus	Subileus	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză, Prurit, Erupecție cutanată tranzitorie, Eritem	Eczemă, Dermatită alergică, Afecțiuni cutanate, Dermatită, Dermatită de contact		

Clasificarea aparate, sisteme și organe	Tabelul 5: Reacții adverse la medicament la pacienți adulți, copii și adolescenți				
	Grupe de frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare	Spasme (zvâcniri) musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară			
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Disfuncție erectilă, Disfuncție sexuală		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, Edeme periferice, Astenie, Stare generală de rău, Senzație de frig	Reacție la locul de aplicare, Afecțiune pseudogripală, Senzație de modificare a temperaturii corporale, Hipersensibilitate la nivelul locului de aplicare, Sindrom de întrerupere la medicament, Febră*	Dermatită la locul de aplicare, Eczemă la locul de aplicare	

* Frecvența atribuită (mai puțin frecvente), se bazează pe analize de incidență, inclusiv din studiile clinice efectuate numai la subiecții adulți și copii și adolescenți cu durere non-canceroasă.

Copii și adolescenți

Siguranța fentanil transdermic a fost evaluată la 289 pacienți copii și adolescenți (<18 ani), care au participat la 3 studii clinice pentru gestionarea durerii cronice sau continue de origine malignă sau non-malignă. Acestor persoane li s-a administrat cel puțin o doză de fentanil platură transdermic și au furnizat date de siguranță (vezi pct. 5.1).

Profilul de siguranță la copiii și adolescenții tratați cu fentanil transdermic a fost similar cu cel observat la adulți. La copii și adolescenți nu a fost identificat niciun risc în afara celui anticipat la utilizarea opioizilor pentru ameliorarea durerii asociate cu afecțiuni grave și nu pare a exista niciun risc specific copiilor și adolescenților asociat cu administrarea fentanil transdermic la copii mici cu vârsta de 2 ani, atunci când este utilizat conform recomandărilor.

Pe baza datelor de siguranță extrapolate din aceste 3 studii clinice la copii și adolescenți, cele mai frecvent raportate (de exemplu, incidența $\geq 10\%$) reacții adverse au fost vărsături (33,9%), greață (23,5%), cefalee (16,3%), constipație (13,5%), diaree (12,8%) și prurit (12,8%).

Toleranța, dependența fizică și psihică se pot dezvolta în cazul utilizării de lungă durată a fentanil transdermic (vezi pct. 4.4).

Simptomele sindromului de întrerupere la opioide (de exemplu greață, vărsături, diaree, anxietate și tremor) pot să apară la pacienți după schimbarea tratamentului de la analgezicele opioide prescrise anterior la fentanil platură transdermic sau după întreruperea bruscă a tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Au fost raportări foarte rare de nou-născuți cu sindrom de întrerupere când mamele au utilizat în mod cronic fentanil transdermic în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Cazuri de sindrom serotoninergic au fost raportate atunci când fentanil a fost administrat concomitent cu un medicament puternic 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

Manifestările supradozajului cu fentanil sunt o extensie a acțiunilor sale farmacologice, cele mai grav efect fiind deprimare respiratorie.

Tratament

Pentru gestionarea deprimării respiratorii măsuri imediate includ îndepărtarea plasturei de Fentanyl Actavis și stimularea fizică sau verbală a pacientului. Aceste acțiuni pot fi urmate de administrarea unui antagonist opioid specific, cum este naloxona.

Deprimarea respiratorie determinată de supradozaj poate persista mai mult decât efectul antagonistului opioid. Intervalul dintre dozele iv de antagoniști trebuie ales cu atenție datorită posibilității de re-narcotizare după ce plasurele este îndepărtat; poate fi necesară administrarea repetată sau perfuzia continuă de naloxonă. Combaterea efectului narcotic poate determina amplificarea durerii acute și eliberarea de catecolamine.

Dacă este necesară și impusă de condițiile clinice, trebuie realizată și menținută permeabilitatea căilor respiratorii cu o mască orofaringiană sau cu intubație endotraheală, și, dacă este necesar, trebuie administrat oxigen, iar respirația trebuie asistată sau controlată. Trebuie menținute o temperatură corporală și un aport lichidian adecvat.

Dacă apare hipotensiune arterială severă sau persistentă, trebuie luată în considerare existența unei hipovolemii, care trebuie tratată prin administrarea parenterală, adecvată, de lichide.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, Opioide ; derivați de fenilpiperidină,
Codul ATC: N02AB03

Mecanism de acțiune

Fentanilul este un analgezic opioid, cu afinitate mare pentru receptorii opioizi de tip μ . Acțiunile sale terapeutice principale sunt analgezia și sedarea.

Copii și adolescenți

Siguranța plasturei transdermic cu fentanil a fost evaluată în 3 studii deschise care au inclus 289 pacienți copii și adolescenți, cu durere cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 17 ani, inclusiv. Optzeci dintre copii aveau vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, inclusiv. Dintre cei 289 de subiecți

implicați în aceste 3 studii, 110 au fost inițiați cu tratament fentanil transdermic cu doza de 12 mcg/oră. Dintre acești 110 subiecți, 23 (20,9%) au primit anterior echivalentul a <30 mg morfină administrată oral pe zi, 66 (60%) au primit echivalentul a 30 până la 44 mg morfină orală doză pe zi și 12 (10,0%) au primit echivalentul a cel puțin 45 mg morfină orală doză pe zi (date indisponibile pentru 9 [8,2%] dintre subiecți). Doze inițiale de 25 mcg/oră și mai mari au fost utilizate la 179 subiecți rămași, 174 (97,2%) tratați anterior cu doze zilnice echivalente a cel puțin 45 mg morfină administrate oral pe zi. Printre cei 5 subiecți cu doză de inițiere de cel puțin 25 mcg/oră, tratați anterior cu doze echivalente de opioid <45 mg morfină pe doză administrată oral pe zi, 1 (0,6%) a primit anterior echivalentul a <30 mg morfină administrată oral pe zi și 4 (2,2%) au primit echivalentul a 30 până la 44 mg morfină administrată oral pe zi (vezi pct. 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fentanilul platură transdermic asigură eliberarea sistemică continuă de fentanil pe o perioadă de administrare de 72 de ore. După aplicarea fentanilului platură transdermic, pielea de sub sistem absoarbe fentanilul și un depozit de fentanil se concentrează în stratul superior al pielii. Apoi fentanilul devine disponibil pentru circulația sistemică. Matricea polimerică și difuzarea fentanilului în straturile de piele asigură o rată relativ constantă de eliberare. Diferențele de concentrație dintre matrice și concentrațiile mai reduse din piele duc la eliberarea medicamentului. Biodisponibilitatea medie a fentanilului după aplicarea platurii transdermic este de 92%.

După prima aplicare a fentanilului transdermic, concentrațiile plasmatice de fentanil cresc progresiv, în general echilibrându-se după 12 până la 24 ore și se mențin relativ constante până la sfârșitul perioadei de aplicare de 72 de ore. După cea de-a doua aplicare cu durata de 72 de ore se atinge concentrația plasmatică la starea de echilibru, care se menține în timpul aplicațiilor ulterioare ale unui platură de aceeași mărime. Din cauza acumulării, valorile ASC și C_{max} într-un interval de dozare la starea de echilibru sunt cu aproximativ 40% mai mari comparativ cu o singură aplicare. Pacienții ating și mențin o concentrație plasmatică la starea de echilibru, determinată prin variația individuală a permeabilității pielii și clearance-ul fentanilului în corp. A fost observată o variabilitate mare interindividuală a concentrațiilor plasmatice.

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

Creșterea temperaturii pielii poate crește absorbția fentanilului aplicat transdermal (vezi pct. 4.4). O creștere a temperaturii pielii prin aplicarea unei comprese termice asupra sistemului fentanil transdermic în primele 10 ore a unei singure aplicări, a crescut valoarea ASC a fentanilului de 2,2 ori și concentrația medie la finalul aplicării de căldură cu 61%.

Distribuție

Fentanilul este rapid distribuit în diferite țesuturi și organe, după cum este indicat de volumul larg de distribuție (3 până la 10 l/kg după dozarea intravenoasă la pacienți). Fentanilul se acumulează în mușchii scheletici și în depozitele de grăsime și se eliberează încet în sânge.

Intr-un studiu ce a cuprins pacienți cu cancer, tratați cu fentanil transdermic, legarea de proteinele plasmatice a fost de 95% (interval 77-100%). Fentanilul trece bariera hemato-encefalică ușor. De asemenea trece prin placentă și se excretă în lapte.

Metabolizare

Fentanilul este un medicament cu clearance ridicat și este metabolizat la nivel hepatic rapid și extensiv prin intermediul CYP3A4. Principalul său metabolit, norfentanil, este inactiv. Țesutul cutanat nu pare să metabolizeze fentanilul administrat transdermic. Acest fapt a fost determinat în cadrul unui test cu keratinocite umane și în studii clinice în care 92% din doza eliberată de platură a fost recuperată sub formă de fentanil nemodificat care a apărut în circulația sistemică.

Eliminare

După o aplicare a plasturelui transdermic pe durata a 72 de ore, timpul mediu de înjumătățire a concentrației plasmatică este cuprins între 20 și 27 de ore. Ca rezultat al absorbției continue de fentanil din depozitul format în piele după îndepărtarea plasturelui, timpul de înjumătățire plasmatică aparent după administrarea transdermică este de aproximativ 2-3 ori mai lung comparativ cu administrarea intravenoasă.

După administrare intravenoasă, valoarea clearance-ului mediu total al fentanil în cadrul studiilor clinice a variat în general între 34 și 66 l/oră.

În 72 de ore de la administrarea intravenoasă, aproape 75% din doza de fentanil este eliminată prin urină, în principal sub formă de metaboliți și aproximativ 9% din doză se elimină în materiile fecale. Eliminarea se realizează în principal sub formă de metaboliți, cu mai puțin de 10% din doză eliminate sub formă de substanță activă nemodificată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Concentrația serică de fentanil obținută este proporțională cu mărimea fentanil plasture transdermic. Farmacocinetica fentanilului aplicat transdermic nu se modifică după administrări repetate.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Există o variabilitate mare inter-individuală a farmacocineticii fentanilului, în relația dintre concentrația de fentanil, efectele terapeutice și reacțiile adverse, și toleranța la opioide. Concentrația minimă eficace de fentanil depinde de intensitatea durerii și de utilizarea anterioară a terapiei cu opioide. Atât concentrația minimă eficace, cât și concentrația toxică cresc cu toleranța. Nu a putut fi stabilit un interval optim al concentrației terapeutice pentru fentanil. Ajustarea individuală a dozei de fentanil trebuie realizată pe baza răspunsului pacientului și a nivelului de toleranță. Un timp de așteptare de 12 până la 24 de ore trebuie luat în considerare după prima aplicare a plasturelui și creșterea dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele din studiile clinice cu fentanil administrat pe cale intravenoasă sugerează că pacienții vârstnici pot prezenta clearance mai redus, timp de înjumătățire a concentrațiilor plasmatică prelungit și pot fi mai sensibili la medicament decât pacienții mai tineri. În cadrul unui studiu clinic cu fentanil transdermic, farmacocinetica fentanilului la pacienții vârstnici sănătoși nu a fost diferită semnificativ de cea de la pacienții sănătoși tineri, deși concentrațiile plasmatică maxime au tins să fie mai reduse, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost prelungit la aproximativ 34 de ore. Pacienții vârstnici trebuie supravegheați cu atenție pentru observarea semnelor toxicității la fentanil și pentru a li se reduce dozele, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Influența insuficienței renale asupra farmacocineticii fentanilului este limitată deoarece eliminarea renală a fentanilului sub formă nemetabolizată este mai puțin de 10% și nu sunt cunoscuți metaboliți activi care să se elimine la nivelul rinichilor. Cu toate acestea, pentru că influența insuficienței renale asupra farmacocineticii fentanilului nu a fost evaluată, se recomandă precauție (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie atent monitorizați pentru semne de toxicitate la fentanil și dacă este necesar doza de fentanil transdermic trebuie ajustată (vezi pct. 4.4). Datele clinice la pacienți cu ciroză hepatică și datele simulate la pacienții cu diferite grade de insuficiență hepatică tratați cu fentanil transdermic au sugerat că concentrația de fentanil poate fi crescută și clearance-ul fentanil poate fi scăzut în comparație cu pacienții sănătoși. Simularea sugerează ca ASC la starea de echilibru la pacienții cu afecțiune hepatică Clasa B Child-Pugh (Scor Child-Pugh = 8) este cu aproximativ 1,36 ori mai mare comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (Clasa A; Scor Child-Pugh = 5,5). Pentru pacienți cu insuficiență hepatică Clasă C (Scor Child-Pugh = 12,5), rezultatele indică acumularea concentrației de fentanil cu fiecare administrare, ducând la ASC la starea de echilibru de aproximativ 3,72 ori mai mare la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Concentrația de fentanil a fost măsurată la mai mult de 250 de copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani, cărora li s-a administrat plasture transdermic cu fentanil în doze cuprinse între 12,5 până la 300 mcg/oră. Ajustând doza în funcție de greutatea corporală, clearance-ul (l/oră și kg) la copii și adolescenți, pare a fi cu 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 cel observat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 și 16 ani, care au probabil un clearance similar cu al adulților. Aceste rezultate au fost luate în considerare la determinarea dozelor recomandate pentru 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 evaluarea toxicității după doze repetate.

Studii clinice standard de toxicitate și dezvoltare asupra funcției de reproducere au fost desfășurate utilizând fentanil cu administrare parenterală. Într-un studiu la șobolani, fentanil nu a influențat fertilitatea la masculi. Câteva studii la șobolani femele au evidențiat fertilitate scăzută și mortalitate embrionară crescută.

Efecte asupra embrionului s-au datorat toxicității materne și nu efectelor directe ale substanței asupra embrionului în curs de dezvoltare. Nu a existat nici un indiciu de efecte teratogene în studiile la două specii (șobolani și iepuri). Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală, rata de supraviețuire a puilor a fost semnificativ redusă la doze care au redus ușor greutatea mamei. Acest efect s-ar putea datora fie îngrijirii materne reduse, fie unui efect direct al fentanilului asupra puilor. Efecte asupra dezvoltării și comportamentului somatic al descendenților nu au fost observate.

Testarea mutagenității în bacterii și la rozătoare a dat rezultate negative. Fentanil a indus efecte mutagene în 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 ridicate.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat adeziv

Strat adeziv din poliacrilat

Strat de suport

Folie din polipropilenă

Cerneală de inscripționare albastră

Strat de protecție ocluziv

Folie din polietilenă tereftalat (siliconată)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic multistrat din *hârtie Kraft-PEJD-Al-Surlyn* a câte un plasture transdermic.

Folia compozită conține următoarele straturi, de la exterior spre interior: hârtie filmată Kraft, folie de polietilenă de joasă densitate, folie de aluminiu, Surlyn.

Cutie cu 3 plicuri multistrat

Cutie cu 4 plicuri multistrat.

Cutie cu 5 plicuri multistrat

Cutie cu 8 plicuri multistrat

Cutie cu 10 plicuri multistrat

Cutie cu 16 plicuri multistrat

Cutie cu 20 plicuri multistrat

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Chiar și după utilizare, în plasturii transdermici rămân cantități mari de fentanil. Plasturii transdermici utilizați trebuie pliați cu suprafața adezivă la interior și aruncați, sau, ori de câte ori este posibil, returnați la farmacie. Orice medicament neutilizat trebuie aruncat sau returnat la farmacie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,
Olanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4176/2012/01-02-03-04-05-06-07

4177/2012/01-02-03-04-05-06-07

4179/2012/01-02-03-04-05-06-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Iulie 2008
Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022