

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conține:  
fentanil (sub formă de citrat) 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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Comprimatul sublingual de 100 micrograme are formă rotundă și culoare albă.  
Comprimatul sublingual de 200 micrograme are formă ovală și culoare albă.  
Comprimatul sublingual de 300 micrograme are formă triunghiulară și culoare albă.  
Comprimatul sublingual de 400 micrograme are formă romboidală și culoare albă.  
Comprimatul sublingual de 600 micrograme are forma literei „D” și culoare albă.  
Comprimatul sublingual de 800 micrograme are formă de capsulă și culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Controlul durerii episodice intense la pacienții adulți care utilizează opioide pentru durerea cronică din cancer. Durerea episodică intensă este o exacerbare tranzitorie a durerii, care apare pe fondul unei dureri cronice controlate în alt mod.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

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

#### Mod de administrare

Lunaldin comprimate sublinguale trebuie administrat direct sub limbă, cât mai profund posibil. Lunaldin comprimate sublinguale nu trebuie înghițit, ci trebuie lăsat să se dizolve complet în cavitatea bucală, fără a fi mestecat sau supt. Pacienții trebuie sfătuiți să nu consume niciun lichid sau aliment până când comprimatul sublingual nu s-a dizolvat complet.

Pacienții cu xerostomie pot consuma apă înainte administrării Lunaldin, pentru umezirea mucoasei bucale.

#### Stabilirea treptată a dozei

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

Doza optimă de Lunaldin va fi determinată prin creștere treptată, în funcție de nevoile individuale ale pacientului. Pentru utilizarea în timpul fazei de stabilire treptată a dozei sunt disponibile mai multe concentrații. Doza inițială de Lunaldin trebuie să fie de 100 micrograme, dozele putând fi ulterior crescute, utilizând concentrațiile disponibile.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție până când doza optimă este atinsă.

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

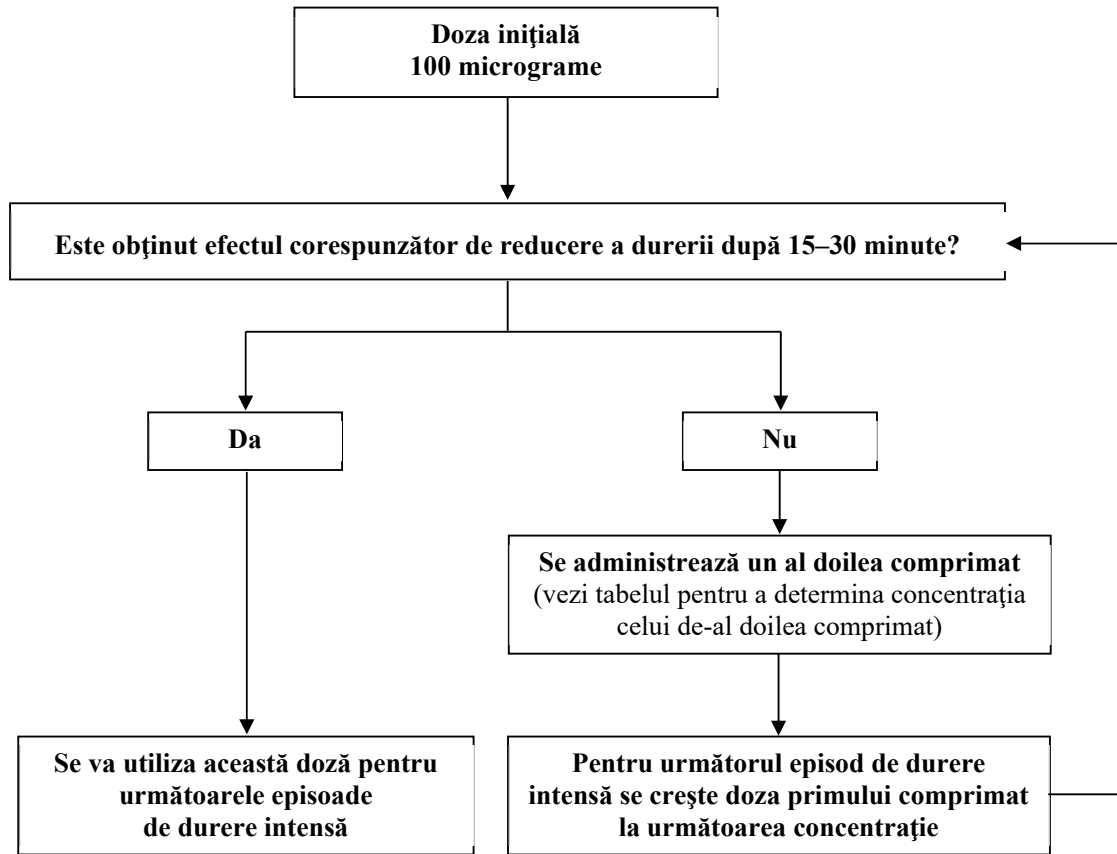
Următoarea schemă terapeutică este recomandată pentru creșterea treptată a dozelor, deși, în toate cazurile, medicul curant trebuie să țină cont de necesitățile clinice ale pacientului, de vârsta sa și de bolile concomitente ale acestuia.

Toți pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu un singur comprimat sublingual de 100 micrograme. Dacă nu este obținut 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 obținut un nivel adecvat de analgezie după 15-30 minute de la administrarea primului comprimat, pentru următorul episod de durere trebuie luată în considerare creșterea dozei la următoarea concentrație disponibilă (vezi figura de mai jos).

Creșterea dozei trebuie continuată treptat până când se obține un nivel adecvat de analgezie, cu reacții adverse tolerabile. Concentrația comprimatului sublingual suplimentar (cel de-al doilea) trebuie crescută de la 100 micrograme la 200 micrograme pentru dozele de 400 micrograme și mai mult, conform schemei de mai jos.

Nu trebuie administrate mai mult de două (2) doze pentru calmarea aceluiași episod de durere în timpul fazei de creștere treptată a dozelor.

PROCESUL DE CREȘTERE TREPTATĂ A DOZELOR DE LUNALDIN



Concentrația (în micrograme) a primului comprimat sublingual per episod de durere intensă	Concentrația (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 obținută cu ajutorul celei mai mari doze, însă reacțiile adverse sunt considerate inacceptabile, poate fi administrată o doză intermediară (utilizând comprimate sublinguale de 100 micrograme, dacă este posibil).

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

Siguranța și eficacitatea administrării dozelor mai mari de 800 micrograme nu au fost evaluate în cadrul studiilor clinice la pacienți.

Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor adverse asociate opioidelor și pentru a identifica doza corespunzătoare, este imperativ necesar ca, în timpul procesului de creștere treptată a dozei, pacienții să fie monitorizați atent de personalul medical.

În timpul procesului de creștere treptată a dozei, pacienții trebuie să aștepte cel puțin 2 ore înainte de a trata cu Lunaldin un alt episod de durere intensă.

#### Tratamentul de întreținere

Odată stabilită doza optimă, aceasta putând fi mai mare de un comprimat, pacienții trebuie menținuți la această doză, iar administrarea trebuie limitată la maximum patru doze de Lunaldin pe zi.

În timpul perioadei de întreținere, pacienții trebuie să aștepte cel puțin 2 ore înainte de a trata cu Lunaldin un alt episod de durere intensă.

#### Reajustarea dozei

Dacă răspunsul (analgezia sau reacțiile adverse) la doza stabilită de Lunaldin se modifică semnificativ, poate fi necesară o ajustare a dozei pentru a se asigura menținerea 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 durată lungă de acțiune trebuie reevaluată.

Dacă opioidul cu durată lungă de acțiune utilizat sau doza acestuia se modifică, doza de Lunaldin trebuie reevaluată și 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 absența unui control adecvat al durerii, trebuie luate în considerare posibilitatea hiperalgiei, toleranței și progresiei bolii de fond (vezi pct. 4.4).

#### Întreruperea tratamentului

Administrarea Lunaldin trebuie întreruptă imediat dacă pacientul nu mai prezintă episoade de durere intensă. Tratamentul pentru durerea persistentă de fond trebuie menținut conform prescripției.

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

#### Utilizarea la copii și adolescenți

Lunaldin nu trebuie utilizat la pacienții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

#### Utilizarea la vârstnici

Creșterea treptată a dozelor trebuie realizată cu deosebită atenție, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor toxicității cauzate de fentanil (vezi pct. 4.4).

#### Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică

Pacienții cu disfuncție renală sau hepatică trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor toxicității cauzate de fentanil în faza de creștere treptată a dozei de Lunaldin (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

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

Pacienți fără tratament de întreținere cu opioide, deoarece există un risc crescut de deprimare respiratorie.

Depresie respiratorie severă sau afecțiuni pulmonare obstructive severe.

Tratamentul durerii acute, alta decât durerea episodică intensă.

Pacienții care urmează tratament cu oxibat de sodiu.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie instruiți că Lunaldin conține o substanță activă într-o cantitate care poate fi letală pentru un copil și, în consecință, nu trebuie să lase niciun comprimat la vedere sau îndemâna copiilor.

Din cauza reacțiilor adverse potențial grave care pot apărea în timpul tratamentului cu opioide cum este fentanilul, pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie atenționați în mod special asupra importanței administrării corecte a fentanilului și a măsurilor care trebuie luate în cazul apariției simptomelor supradozajului.

Înainte de inițierea tratamentului cu fentanil, este important ca tratamentul pacientului cu opioide cu durată lungă de acțiune, utilizat în vederea tratării durerii persistente, să fie stabilizat.

##### Tulburare de utilizare a opioidelor (abuz și dependență)

În cazul administrării repetate a opioidelor de tipul fentanilului pot să apară toleranță și dependență fizică și/sau psihică. Sunt cunoscute cazuri de apariție a dependenței iatrogene secundară utilizării terapeutice a opioidelor.

Administrarea repetată de Lunaldin poate duce la tulburare de utilizare a opioidelor (TUO). Abuzul sau utilizarea greșită în mod intenționat de Lunaldin poate duce la 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 vor necesita monitorizare pentru depistarea apariției semnelor de tulburare de comportament legat de consum (de exemplu, solicitări prea timpurii de reumplere). 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.

##### Depresie respiratorie

Similar tuturor opioidelor, există un risc de deprimare respiratorie semnificativă din punct de vedere clinic, asociat utilizării fentanilului. Este necesară prudență deosebită în timpul stabilirii treptate a dozei de fentanil la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică sau cu altă afecțiune care îi predispune la deprimare respiratorie (de exemplu miastenia gravis), din cauza riscului de agravare a deprimării respiratorii, care poate duce la insuficiență respiratorie.

##### Presiune intracraniană crescută

Fentanilul trebuie administrat cu precauție deosebită la pacienții care pot fi mai susceptibili la efectele intracraniene ale hipercapniei, cum sunt cei cu manifestări de presiune intracraniană crescută, tulburări ale conștienței, comă sau tumori cerebrale. La pacienții cu traumatisme craniene, evoluția clinică poate fi mascată prin utilizarea opioidelor. În astfel de cazuri, opioidele trebuie utilizate numai dacă este absolut necesar.

##### Hiperalgezie

Ca și în cazul altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de fentanil, trebuie luată în considerare posibilitatea hiperalgeziei induse de opioide. Pot fi indicate o reducere a dozei de fentanil, încetarea tratamentului cu fentanil sau revizuirea tratamentului.

##### Afecțiuni cardiace

Fentanilul poate produce bradicardie. Fentanilul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu bradiaritmii manifestate anterior sau preexistente.

##### Pacienți vârstnici, cașectici sau debilitați

Datele din studiile clinice cu fentanil administrat pe cale intravenoasă sugerează că pacienții vârstnici

pot prezenta un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică prelungit și pot fi mai sensibili la substanța activă decât pacienții mai tineri. Pacienții vârstnici, cașectici sau debilitați trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele toxicității cauzate de fentanil, iar dozele trebuie reduse dacă este necesar.

#### Afectare a funcției hepatice și renale

Fentanilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică sau renală, în special în faza de creștere treptată a dozelor. Utilizarea fentanil la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală poate crește biodisponibilitatea fentanilului și poate reduce clearance-ul său sistemic, ceea ce poate duce la acumulare și la accentuarea și prelungirea efectelor opioide.

#### Hipovolemie și hipotensiune arterială

Este necesară precauție la pacienții cu hipovolemie și hipotensiune arterială.

#### Utilizarea la pacienți cu leziuni sau mucozită bucale

Fentanilul nu a fost studiat la pacienții cu leziuni bucale sau cu mucozită. La acești pacienți poate exista un risc de creștere a expunerii sistemice la medicament și din această cauză se recomandă precauție deosebită în faza de creștere treptată a dozelor.

#### Întreruperea tratamentului cu Lunaldin

Nu ar trebui să apară efecte notabile ale întreruperii tratamentului cu fentanil, dar simptomele de întrerupere posibile sunt anxietate, tremor, transpirație, paloare, grețuri și vărsături.

#### Sindrom serotoninergic

Se recomandă precauție la administrarea Lunaldin concomitent cu medicamente care influențează sistemele neurotransmițătorilor serotoninergici.

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

Sindromul serotoninergic poate include modificarea statusului mental (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate autonomă (de exemplu tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă a coordonării, rigiditate) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

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

#### Tulburări de respirație legate de somn

Opioidele pot provoca tulburări de respirație în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie legată de somn. Utilizarea de opioide crește riscul apariției ASC în mod dependent de doză. La pacienții care prezintă ASC, se va lua în considerare scăderea dozei totale de opioide.

#### Riscul asociat utilizării concomitente a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite

Utilizarea concomitentă a Lunaldin și a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie să fie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie cu privire la prescrierea medicamentului Lunaldin concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, este puternic recomandată informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

#### Lunaldin conține sodiu

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă de medicamente care conțin oxibat de sodiu și fentanil este contraindicată (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu oxibat de sodiu trebuie întrerupt înaintea inițierii tratamentului cu Lunaldin.

Fentanilul este metabolizat prin intermediul CYP3A4. Substanțele active care inhibă activitatea CYP3A4, cum sunt antibioticele macrolide (de exemplu eritromicină), medicamentele antifungice de tip azoli (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau anumiți inhibitori ai proteazei (de exemplu ritonavir), pot crește biodisponibilitatea fentanilului prin scăderea clearance-ului său sistemic, putând accentua sau prelungi efectele opioide. Sucul de grepfrut este un inhibitor cunoscut al activității 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 pe bază de plante (de exemplu, sunătoare sau *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 precauție dacă este asociat cu inhibitori și/sau inductori ai CYP3A4.

Utilizarea concomitentă a altor deprimante ale SNC, cum sunt alți derivați ai morfinei (analgezice și antitusive), anestezice generale, relaxante ale mușchilor scheletici, antidepresive sedative, antihistaminice H<sub>1</sub> cu efect sedativ, barbiturice, anxiolitice (adică benzodiazepine), hipnotice, antipsihotice, clonidină și substanțe înrudite, poate produce efecte deprimante suplimentare la nivelul SNC, risc crescut de sedare, depresie respiratorie, hipotensiune arterială, comă și deces datorită efectului deprimant adițional asupra SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

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

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

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a agoniștilor/antagoniștilor parțiali ai opioidelor (de exemplu, buprenorfină, nalbufină, pentazocină). Aceștia au afinitate mare pentru receptorii opioidelor, cu o activitate intrinsecă relativ mică, antagonizând astfel parțial efectul analgezic al fentanilului și pot induce simptome de sevraj la pacienții dependenți de opioide.

#### Medicamente serotoninerge

Administrarea fentanilului concomitent cu un medicament serotonergic, cum este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), sau un inhibitor al monoaminooxidazei (MAO), poate determina creșterea riscului apariției sindromului serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Siguranța utilizării fentanilului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, cu afectarea fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Fentanilul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

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

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

##### Alăptarea

Fentanilul trece în laptele matern și poate provoca sedare și 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 puțin 5 zile de la ultima administrare de fentanil.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele Lunaldin asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, se știe că opioidele analgezice afectează capacitatea mentală sau fizică necesară pentru desfășurarea unor activități potențial periculoase cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă amețeli sau somnolență, vedere încețoșată sau dublă în timp ce utilizează fentanil.

#### 4.8 Reacții adverse

La administrarea de fentanil sunt de așteptat reacții adverse caracteristice opioidelor; acestea tind să scadă în intensitate la continuarea utilizării medicamentului. Cele mai grave reacții adverse posibile asociate cu utilizarea opioidelor sunt deprimarea respiratorie (care poate duce la stop respirator), hipotensiunea arterială și șocul.

Studiile clinice efectuate cu Lunaldin au fost concepute pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului la pacienții cu dureri episodice intense cauzate de cancer; toți pacienții au utilizat concomitent opioide pentru durerile persistente, cum sunt: morfină cu eliberare prelungită, oxycodonă cu eliberare prelungită sau fentanil cu administrare transdermică. Din acest motiv, nu este posibilă separarea definitivă a efectelor Lunaldin administrat în monoterapie.

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent la administrarea de Lunaldin includ reacții adverse tipice opioidelor, cum sunt: grețuri, constipație, somnolență și cefalee.

##### Rezumatul tabular al reacțiilor adverse la administrarea de Lunaldin și/sau a altor medicamente conținând fentanil:

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice și din experiența după punerea pe piață la administrarea de Lunaldin **și/sau a altor medicamente conținând fentanil**. Acestea sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (foarte frecvente  $\geq 1/10$ ; frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă în funcție de frecvență			
	Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi



				<b>estimată din datele disponibile)</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Anorexie Apetit alimentar scăzut	
<b>Tulburări psihice</b>			Depresie Paranoia Stare confuzională Dezorientare Modificări ale stării mentale Anxietate Stare euforică Disforie Labilitate emoțională Tulburări de atenție Insomnie	Halucinații Dependență (adicție) medicamentoasă Abuz medicamentos Delir
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Amețeli Cefalee Somnolență	Amnezie Parosmie Disgeuzie Tremor Letargie Hipoestezie Tulburări de somn	Convulsii Nivel scăzut al conștienței Pierdere a conștienței
<b>Tulburări oculare</b>			Vedere încețoșată	
<b>Tulburări cardiace</b>			Tahicardie Bradicardie	
<b>Tulburări vasculare</b>			Hipotensiune arterială	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Dispnee	Dureri oro-faringiene Sensație de constricție în gât	Deprimare respiratorie
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Grețuri	Stomatită Vărsături Constipație Xerostomie	Ulcerație bucală Ulcerație gingivală Ulcerație a buzelor Afectare a evacuării gastrice Dureri abdominale Dispepsie Disconfort gastric Afecțiuni ale limbii Stomatită aftoasă	Umflare a limbii Diaree
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Hiperhidroză	Leziune cutanată Erupție cutanată tranzitorie Prurit alergic Prurit Transpirații nocturne Tendință crescută la învinetire	Urticarie
<b>Tulburări</b>			Artralgie	

<b>musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			Rigiditate musculo-scheletică Rigiditate articulară	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			Disfuncție erectilă	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Fatigabilitate	*Sindrom de sevraj Astenie Stare generală de rău	Hiperemie facială și bufeuri Edem periferic Pirexie Sindromul de retragere neonatal
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			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 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Simptomele supradozajului cu fentanil sunt o extensie a acțiunilor sale farmacologice, cel mai grav efect fiind deprimarea respiratorie, care poate duce la stop respirator. De asemenea, este cunoscut faptul că apare comă.

Măsurile terapeutice imediate în cazul supradozajului cu opioide includ îndepărtarea din gură a oricăror comprimate sublinguale de fentanil rămase, stimularea fizică și verbală a pacientului și evaluarea nivelului de conștiență. Trebuie asigurată și menținută o cale respiratorie permeabilă. Dacă este necesar, trebuie introdus un tub orofaringian sau endotraheal, trebuie administrat oxigen și trebuie inițiată ventilația mecanică, în funcție de necesități. Trebuie menținute temperatura corporală și aportul parenteral de lichide.

Pentru tratamentul supradozajului accidental la persoanele care nu au utilizat anterior opioide, trebuie administrată naloxonă sau alți antagoniști ai opioidelor, în funcție de situația clinică și în conformitate cu „Rezumatul caracteristicilor produsului” al acestor medicamente. Dacă durata deprimării respiratorii este prelungită, poate fi necesară administrarea de doze repetate de antagoniști opioidici.

Din cauza riscului de precipitare a unui sindrom de întrerupere acut, este necesară precauție în cazul utilizării naloxonei sau a altui antagonist opioidic pentru tratamentul supradozajului la pacienții tratați 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 și al altor opioide a fost raportată rigiditate musculară care afectează respirația. În această situație pot fi necesare intubarea endotraheală, ventilația asistată și administrarea de antagoniști opioizi și miorelaxante.

Au fost observate cazuri de respirație Cheyne-Stokes în cazul supradozajului cu fentanil, în special la pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

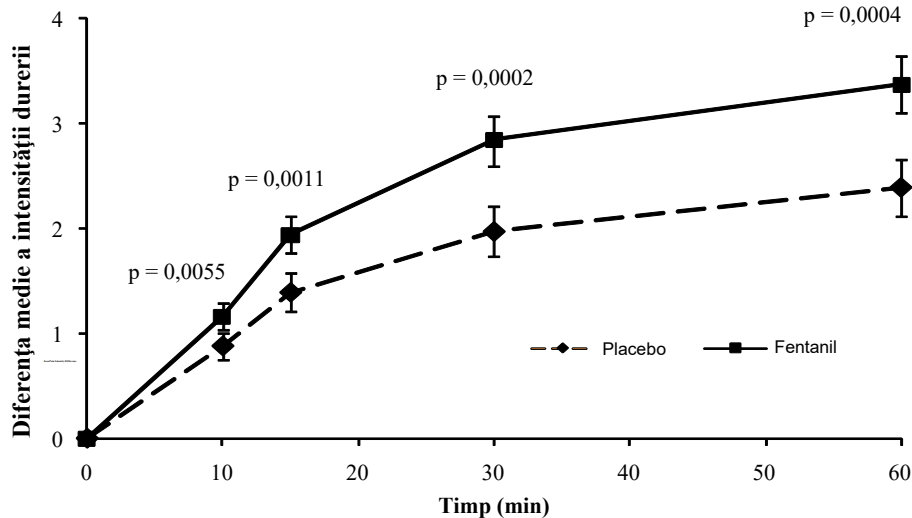
Fentanilul este un analgezic opioid  $\mu$  puternic, cu debut rapid al efectului analgezic și durată scurtă de acțiune. Efectul analgezic al fentanilului este de aproximativ 100 ori mai puternic decât cel al morfinei. Reacțiile adverse ale fentanilului asupra sistemului nervos central (SNC) și asupra funcțiilor respiratorii și gastro-intestinale sunt caracteristice pentru analgezicele opioide și sunt considerate efecte specifice clasei. Acestea pot include deprimarea respiratorie, bradicardia, hipotermia, constipația, mioza, dependența fizică și euforia.

Opioidele pot influența axele hipotalamo-hipofizo-suprarenală sau -gonadică. Unele modificări care pot fi observate includ o creștere a valorii prolactinei serice și scăderi ale valorilor plasmatică ale cortizolului și testosteronului. Pot fi manifestate semne și simptome clinice pe seama acestor modificări hormonale.

Efectele analgezice ale fentanilului sunt legate de concentrația plasmatică a substanței active; la pacienții care nu au fost tratați anterior cu opioide, concentrațiile plasmatică minime de fentanil care au eficacitate analgezică sunt cuprinse între 0,3-1,2 ng/ml, în timp ce concentrații plasmatică de 10-20 ng/ml produc anestezie chirurgicală și deprimare respiratorie profundă.

La pacienții cu dureri cronice provocate de cancer tratați cu opioide în doze de întreținere stabile, a fost observată o îmbunătățire semnificativă statistic a diferențelor de intensitate a durerii în cazul fentanilului, comparativ cu placebo, după 10 minute de la administrare (vezi fig. 1), însoțită de o reducere a necesității de tratament analgezic „la nevoie”.

*Figura 1 Diferența medie a intensității durerii față de valorile inițiale ( $\pm$  SE) pentru fentanil comparativ cu placebo (măsurate pe o scară Lickert de la 0 la 10)*



Siguranța și eficacitatea fentanilului au fost evaluate la pacienții cărora li s-a administrat medicamentul la debutul unui episod de durere intensă. Utilizarea preventivă a fentanilului pentru calmarea episoadelor de durere intensă predictibile nu a fost investigată în studiile clinice.

Similar tuturor agoniștilor receptorilor opioizi  $\mu$ , fentanilul produce deprimare respiratorie dependentă de doză. Acest risc este mai mare la subiecții care nu au fost tratați anterior cu opioide comparativ cu pacienții 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 apariția toleranței la reacțiile adverse.

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

Opioidele cresc tonusul și reduc contracțiile 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.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Aproximativ 80-85% din doza de fentanil se leagă de proteinele plasmatice, în principal de  $\alpha_1$ -glicoproteina și, într-o măsură mai mică, de albumină și lipoproteine. Volumul de distribuție pentru fentanil la starea de echilibru este de 3-6 l/kg.

Fentanilul este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4 în metaboliți inactivi farmacologic, inclusiv în norfentanil. După 72 ore de la administrarea intravenoasă a fentanilului, aproximativ 75% din doză este eliminată în urină, în cea mai mare parte sub formă de metaboliți, și mai puțin de 10% din doză sub formă de substanță activă nemodificată. Aproximativ 9% din doză se regăsește în

materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți. Clearance-ul plasmatic total al fentanilului este de aproximativ 0,5 l/oră/kg.

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

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

#### Insuficiență renală/hepatică

Insuficiența hepatică sau renală pot determina o creștere a concentrațiilor serice. Pacienții vârstnici, cașectici sau debilitați pot prezenta un clearance mai redus al fentanilului, ceea ce poate duce la un timp de înjumătățire plasmatică terminal prelungit (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele privind siguranța farmacologică și toxicitatea după doze repetate nu au evidențiat niciun risc special pentru om, altele decât cele prezentate deja la celelalte puncte ale acestui RCP. Studiile efectuate la animale au evidențiat fertilitate redusă și mortalitate crescută la feteșii de șobolan. Cu toate acestea, nu au fost demonstrate efecte teratogene.

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

Studiile de carcinogenitate (o experiență biologică alternativă, dermică, cu durata de 26 de săptămâni, efectuată la șoareci transgenici Tg.AC; un studiu de carcinogenitate subcutanată, cu durata de doi ani, efectuat la șobolani) efectuate cu fentanil nu au avut niciun rezultat care să indice un potențial oncogen. Evaluarea lamelor de țesut cerebral provenite din studiul de carcinogenitate efectuat la șobolan a evidențiat leziuni cerebrale la animalele la care s-au administrat doze mari de citrat de fentanil. Nu se cunoaște relevanța la om a acestor constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol (E421)  
Celuloză microcristalină silicifiată  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții 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 și conținutul ambalajului**

Lunaldin comprimate sublinguale este ambalat în blistere securizate pentru copii din OPA/Al/PVC acoperite cu folie din hârtie/poliester/Al, ambalate în cutii de carton. Ambalajul prezintă coduri de culoare pentru fiecare concentrație de Lunaldin comprimate sublinguale.

Mărimi de ambalaj: cutii a 10 sau 30 comprimate sublinguale.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Materialele reziduale trebuie eliminate în siguranță. Pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să returneze în farmacie orice cantitate de medicament neutilizat, unde acestea trebuie eliminate în conformitate cu reglementările naționale și locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapesta, Ungaria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6515/2014/01-02  
6516/2014/01-02  
6517/2014/01-02  
6518/2014/01-02  
6519/2014/01-02  
6520/2014/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Februarie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2022