

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fentanyl Lavipharm 12 micrograme/h plasture transdermic
Fentanyl Lavipharm 25 micrograme/h plasture transdermic
Fentanyl Lavipharm 50 micrograme/h plasture transdermic
Fentanyl Lavipharm 75 micrograme/h plasture transdermic
Fentanyl Lavipharm 100 micrograme/h plasture transdermic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare Fentanyl Lavipharm 12 micrograme/h plasture transdermic conține fentanil 1,375 mg pe o suprafață de 5 cm², care eliberează 12.5 micrograme de fentanil pe oră.

Fiecare Fentanyl Lavipharm 25 micrograme/h plasture transdermic conține fentanil 2,75 mg pe o suprafață de 10 cm², care eliberează 25 micrograme de fentanil pe oră.

Fiecare Fentanyl Lavipharm 50 micrograme/h plasture transdermic conține fentanil 5,5 mg pe o suprafață de 20 cm², care eliberează 50 micrograme de fentanil pe oră.

Fiecare Fentanyl Lavipharm 75 micrograme/h plasture transdermic conține fentanil 8,25 mg pe o suprafață de 30 cm², care eliberează 75 micrograme de fentanil pe oră.

Fiecare Fentanyl Lavipharm 100 micrograme/h plasture transdermic conține fentanil 11,0 mg pe o suprafață de 40 cm², care eliberează 100 micrograme de fentanil pe oră.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasture transdermic

Fentanyl Lavipharm plasture transdermic este dreptunghiular cu colțuri rotunjite și o imprimare în două culori pe suportul său. Este plasat între două folii de protecție transparente supradimensionate, ambele care trebuie îndepărtate înainte de aplicarea plasturei

Plasturii sunt inscripționați cu următoarele:

- Fentanyl Lavipharm 12μg/h: benzi diagonale bej cu “Fentanyl” repetitiv având font portocaliu alternând cu benzi diagonale portocalii cu “12 μg / h” repetitiv cu font bej sau
- Fentanyl Lavipharm 25μg/h: benzi diagonale bej cu “Fentanyl” repetitiv având font roșu alternând cu benzi diagonale roșii cu “25 μg / h” repetitiv cu font bej sau
- Fentanyl Lavipharm 50μg/h: benzi diagonale bej cu “Fentanyl” repetitiv având font verde alternând cu benzi diagonale verzi cu “50 μg / h” repetitiv cu font bej sau
- Fentanyl Lavipharm 75μg/h: benzi diagonale bej cu “Fentanyl” repetitiv având font albastru alternând cu benzi diagonale albastre cu “75 μg / h” repetitiv cu font bej sau

- Fentanyl Lavipharm 100µg/h: benzi diagonale bej cu “Fentanyl” repetitiv având font gri alternând cu benzi diagonale gri cu “100 µg / h” repetitiv cu font bej.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Fentanyl Lavipharm 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 și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cărora li se administrează tratament cu opioide.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele de Fentanyl Lavipharm 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 12, 25, 50, 75 și 100 mcg/oră fentanyl, care reprezintă 0,3, 0,6, 1,2, 1,8, și respectiv 2,4 mg per zi.

Stabilirea dozei inițiale

Doza inițială adecvată de Fentanyl Lavipharm trebuie stabilită avându-se în vedere administrarea actuală de opioide la respectivul pacient. Se recomandă ca Fentanyl Lavipharm 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 Lavipharm 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 Lavipharm în funcție de răspunsul terapeutic și necesitățile de analgezice suplimentare.

La pacienții cărora nu li s-au 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, oxicodonă, tramadol și codeină) pentru a atinge doza echianalgezică cu Fentanyl Lavipharm cu o viteză de eliberare de 12.5 mcg/oră sau 25 mcg/oră. Ulterior, se poate face trecerea la Fentanyl Lavipharm.

În cazul în care începerea unui tratament cu opioide orale nu este considerat posibil și Fentanyl Lavipharm 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 Fentanyl Lavipharm (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 Lavipharm trebuie stabilită pe baza dozei zilnice a opioidului administrat anterior. Pentru calcularea adecvată a dozei de inițiere a tratamentului cu Fentanyl Lavipharm, 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 Lavipharm 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 stabil 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	orală	1 ^a
	parenterală	3
Buprenorfină	sublinguală	75
	parenterală	100
Codeină	orală	0,15
	parenteral	0,23 ^b
Diamorfină	orală	0,5
	parenterală	6 ^b
Fentanil	orală	-
	parenterală	300
Hidromorfonă	orală	4
	parenteral	20 ^b
Ketobemidonă	orală	1
	parenterală	3
Levorfanol	orală	7,5
	parenterală	15 ^b
Metadonă	orală	1,5
	parenterală	3 ^b
Oxicodonă	orală	1,5
	parenterală	3
Oximorfonă	rectală	3
	parenterală	30 ^b
Petidină	orală	-
	parenterală	0,4 ^b
Tapentadol	orală	0,4
	parenterală	-
Tramadol	orală	0,25
	parenterală	0,3

^a Potența 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 morfina 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. Tratatamentul durerii în cancer. NEJM 1985; 313 (2): 84-95, actualizat. 2) McPherson ML. Introducere în calcularea conversiei opioidelor. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabelul 2: Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu FENTANYL LAVIPHARM, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină (pentru pacienții 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)¹

Doză de morfină administrată oral în 24 ore (mg/zi)	Doza de Fentanyl Lavipharm (mcg/oră)
<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 intervale ale dozelor zilnice de morfină au fost utilizate ca o bază pentru conversia tratamentului cu fentanil plasture transdermic.

Tabelul 3: Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Fentanyl Lavipharm, 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)

Doză de morfină administrată oral în 24 de ore (mg/zi)	Doza de Fentanyl Lavipharm (mcg/oră)
<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

Evaluarea inițială a efectului analgezic maxim al Fentanyl Lavipharm nu poate fi făcută înainte ca pasturele să fie purtat timp de 24 de ore. Aceasta se datorează creșterii progresive a concentrației serice de fentanil în cele 24 de ore după aplicarea inițială a pasturelui.

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

Stabilirea treptată a dozelor și tratamentul de întreținere

Fentanyl Lavipharm pasture transdermic trebuie înlocuit la fiecare 72 ore.

Doza trebuie ajustată treptat pentru fiecare pacient 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 \approx fentanil transdermic 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 pasturele cu doza mărită, două aplicații a câte 72 de ore, înainte de a se face orice altă creștere suplimentară a dozei.

Pentru doze mai mari de 100 mcg/oră se poate utiliza mai mult de un pasture transdermic Fentanyl Lavipharm. Pacienții pot necesita doze suplimentare periodice dintr-un analgezic cu acțiune rapidă pentru ameliorarea durerii subite. Atunci când doza de Fentanyl Lavipharm depășește 300 mcg/oră, trebuie luate în considerare metode suplimentare sau alternative de analgezie.

În absența unui control adecvat al durerii, trebuie avută în vedere posibilitatea hiperalgeziei, toleranța și progresul bolii (vedeți punctul 4.4).

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

Dacă pasturele transdermic trebuie înlocuit (de exemplu, pasturele transdermic se desprinde de tegument) înainte de cele 72 de ore, un alt pasture 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.

Durata și obiectivele tratamentului

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

Întreruperea tratamentului cu Fentanyl Lavipharm

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Fentanyl Lavipharm 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 pasturelui transdermic Fentanyl Lavipharm. 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 precum că întreruperea rapidă a analgezicelor opioide la pacienții care sunt dependenți fizic de opioide a dus la simptome grave de întrerupere și durere necontrolată. Reducerea treptată a dozei ar trebui să se bazeze pe doza individuală, durata tratamentului și răspunsul pacientului în ceea ce privește durerea și simptomele de întrerupere. Pacienții cu tratament pe termen lung pot

necesita o reducere mai graduală. Pentru pacienții care au fost tratați o perioadă scurtă de timp, se poate avea în vedere o schemă de reducere a tratamentului mai rapidă. 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 Fentanyl Lavipharm și nu pentru trecerea de la Fentanyl Lavipharm la alte terapii pentru a evita supraestimarea dozei noului analgezic utilizat și potențiala producere a supradozajului.

Populații speciale de pacienți

Utilizarea la 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 Fentanyl Lavipharm 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 Fentanyl Lavipharm trebuie luată în considerare pentru tratamentul inițial.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste

Se recomandă aceleași doze ca la adulți.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani

Fentanyl Lavipharm 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 Lavipharm, a se consulta Conversia potenței echianalgezice (Tabelul 1) și Doza recomandată de Fentanyl Lavipharm, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină (Tabelul 4).

Tabelul 4: Doza recomandată de Fentanyl Lavipharm pentru copii și adolescenți¹, calculată pe baza dozei orale zilnice de morfină²

Doza orală de morfină în 24 ore (mg/zi)	Doza de Fentanyl Lavipharm (mcg/oră)
30-44	12
45-134	25

¹ Schimbarea tratamentului la Fentanyl Lavipharm, doze mai mari de 25 mcg/oră este similară atât la adulți cât și la copii și adolescenți (vezi Tabelul 2).

² În studii clinice, aceste intervale de doze zilnice de morfină administrată pe cale orală au fost utilizate ca bază pentru schimbarea tratamentului la platură transdermic de fentanil.

În două studii efectuate la copii și adolescenți, doza necesară de fentanil sub formă de platură transdermic a fost calculată în mod conservator: de la 30 mg până la 44 mg pe zi morfină administrată oral sau doza echivalentă de opioid a fost înlocuită cu un platură transdermic de fentanyl 12 mcg/oră. Trebuie notat faptul că această schemă de conversie pentru copii se aplică numai la schimbarea tratamentului de la morfină administrată oral (sau echivalentul său) la Fentanyl Lavipharm platură

transdermic. Schema de conversie nu poate fi utilizată la schimbarea tratamentului de la Fentanyl Lavipharm la alte opioide, deoarece în acest caz poate apărea supradozajul.

Efectul analgezic al primei doze de Fentanyl Lavipharm plasure transdermic nu va fi optim în primele 24 ore. De aceea în primele 12 ore după schimbarea tratamentului la Fentanyl Lavipharm, pacientului trebuie să i se administreze doze periodice din analgezicele utilizate anterior. În următoarele 12 ore, aceste analgezice trebuie administrate în funcție de necesitățile clinice.

Se recomandă monitorizarea pacientului pentru apariția reacțiilor adverse, care pot include hipoventilație, cel puțin 48 de ore după inițierea terapiei cu Fentanyl Lavipharm sau ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

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

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

Plasturele transdermic Fentanyl Lavipharm trebuie înlocuit 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 Lavipharm este insuficient, trebuie administrat suplimentar morfină sau un alt opioid cu durată scurtă de acțiune. În funcție de necesitățile analgezice suplimentare și de severitatea durerii resimțite de copil, se poate decide creșterea dozei. Ajustările dozelor trebuie realizate în trepte de 12 mcg/oră.

Mod de administrare

Fentanyl Lavipharm este pentru utilizare transdermică.

Fentanyl Lavipharm nu trebuie aplicat pe pielea iritată sau iradiată și trebuie aplicat pe o zonă plană, la nivelul toracelui sau porțiunii superioare a brațului.

La copiii mici, se preferă porțiunea superioară a spatelui pentru aplicarea plasurei, pentru a reduce la minimum posibilitatea îndepărtării plasurei de către copil.

Părul de la nivelul locului de aplicare (o zonă fără păr este de preferat) trebuie tuns (nu ras) înainte de aplicare. Dacă este necesară curățarea locului de aplicare a Fentanyl Lavipharm înainte de aplicare, curățarea se va face cu apă. Săpunurile, uleiurile, loțiunile sau orice alt produs care ar putea irita tegumentele sau care ar putea afecta integritatea sa funcțională, nu trebuie utilizate. Pielea trebuie să fie complet uscată înaintea aplicării plasurei. Plasturii trebuie inspectați înainte de utilizare. Nu trebuie utilizați plasturii care au fost tăiați, divizați sau care prezintă orice semne de deteriorare.

Plasturele transdermic Fentanyl Lavipharm trebuie aplicat imediat după ce a fost scos din plicul de protecție sigilat. Pentru scoaterea plasurei transdermic din plicul de protecție, localizați marcajul de pre-tăiere sau marca de tăiere (indicat de vârful săgeții de pe plic) de-a lungul marginii. Rupeți ușor sau tăiați complet marginea plicului. Deschideți în continuare plicul de-a lungul ambelor părți, ca pe o carte. Îndepărtați suportul din plastic lucios, care acoperă partea imprimată a patch-urii. Îndepărtați cu grijă pe un colț de patch-uri de pe suport de plastic lucios, care acoperă partea adezivă a plasurei. Evitați să atingeți partea adezivă a plasurei transdermic. Aplicați plasurele pe piele prin apăsarea cu fermitate a plasurei cu podul palmei timp de aproximativ 30 secunde. Asigurați-vă de adeziunea adecvată a marginilor plasurei la tegument. Spălați-vă pe mâini cu apă.

Fentanyl Lavipharm poate fi purtat continuu timp de 72 ore. După îndepărtarea plasurei transdermic anterior, se va aplica un plasure nou la nivelul unei zone cutanate diferite. Trebuie păstrat un interval de câteva zile între aplicarea plasurei la nivelul aceleiași zone cutanate.

4.3 Contraindicații

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

În tratamentul durerii acute sau postoperatorii, având în vedere faptul că nu există posibilitatea ajustării treptate a dozei pentru utilizare pe termen scurt și că există posibilitatea hipoventilației severe sau care pune viața în pericol.

Deprimare respiratorie severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care au manifestat evenimente adverse grave trebuie monitorizați timp de cel puțin 24 ore după îndepărtarea Fentanyl Lavipharm sau mai mult, după cum impun simptomele clinice, deoarece valorile concentrației serice scad treptat și sunt reduse cu aproximativ 50% la 20 până la 27 ore după aceea.

Pacienții și îngrijitorii acestora trebuie instruiți că Fentanyl Lavipharm 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 celor cu evoluție letală, asociate cu ingestia accidentală, utilizarea greșită și abuzul, pacienții și îngrijitorii acestora trebuie sfătuiți să păstreze Fentanyl Lavipharm într-un loc sigur și securizat, care să nu fie accesibil altor persoane.

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

Utilizarea plasturi transdermici de fentanil 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. Potențialul apariției hipoventilației severe sau amenințătoare de viață există chiar dacă la inițierea tratamentului pacienților cărora nu li s-au administrat anterior opioide puternice este utilizată cea mai mică doză de Fentanyl Lavipharm, 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 Lavipharm să fie utilizat la pacienți care au demonstrat o tolerabilitate bună la opioide (vezi pct. 4.2).

Deprimarea respiratorie

În timpul tratamentului cu Fentanyl Lavipharm, unii pacienți pot prezenta deprimare respiratorie semnificativă; pacienții trebuie monitorizați pentru aceste efecte. Deprimarea respiratorie poate persista și după înlăturarea Fentanyl Lavipharm plasture transdermic. Incidența deprimării respiratorii crește odată cu creșterea dozei de Fentanyl Lavipharm (vezi pct 4.9).

Opioidele pot provoca tulburări respiratorii legate de somn inclusiv apnea centrală în timpul somnului (ACS) și hipoxie asociată somnului. Consumul de opioide crește riscul de ACS într-un mod dependent de doză. La pacienții care prezintă ACS, aveți în vedere scăderea dozei totale de opioide.

Risc cauzat de utilizarea concomitentă a deprimante alesistemul nervos central (CNS), inclusive sedative cum ar fi benzodiazepinele sau medicamente înrudite, alcool și medicamentele deprimante CNS.

Utilizarea concomitentă a Fentanyl Lavipharm și a sedativelor, cum ar fi benzodiazepinele sau a medicamentelor înrudite, a alcoolului sau a narcoticelor deprimante ale CNS poate duce la sedare, detresă respiratorie, comă și deces. Datorită acestor riscuri, prescrierea concomitentă de sedative ar trebui să fie rezervată numai pentru pacienții pentru care opțiunile alternative de tratament nu sunt posibile. În cazul în care se ia decizia de a prescrie Fentanyl Lavipharm concomitant cu sedative, se va utiliza cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului va fi cât se poate de scurtă.

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru urmărirea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent să se informeze pacienții și îngrijitorii acestora să fie atenți la aceste simptome (vedeți punctul 4.5).

Boală pulmonară cronică

La pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică sau alte afecțiuni pulmonare, Fentanyl Lavipharm poate produce reacții adverse severe. La acești pacienți opioidele pot să scadă cursa respiratorie și să crească rezistența la fluxul de aer al căilor respiratorii.

Efectele tratamentului pe termen lung și toleranță

La toți pacienții, toleranța la efectele analgezice, hiperalgezie, dependență fizică, și dependență psihologică se pot dezvolta la administrarea repetată de opioide, în timp ce o toleranță incompletă se dezvoltă pentru unele reacții adverse, cum ar fi constipația indusă de opioide. S-a raportat că, în special la pacienții cu durere cronică non-canceroasă, aceștia ar putea să nu resimtă o ameliorare semnificativă în ceea ce privește intensitatea durerii în urma unui tratament continuu și de lungă durată cu opioide. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient, pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului (vezi pct. 4.2). Atunci când se hotărăște că nu există nici un beneficiu pentru continuarea tratamentului, se va aplica o scădere graduală a dozei pentru a se evita simptomele întreruperii tratamentului.

Nu întrerupeți brusc administrarea Fentanyl Lavipharm la pacienții dependenți fizic de opioide. La o întrerupere bruscă a terapiei sau la reducerea dozei poate să apară sindromul de întrerupere.

Există rapoarte care arată că o reducere bruscă a administrării de Fentanyl Lavipharm la un pacient dependent fizic de opioide poate duce la simptome grave de întrerupere și durere necontrolată (vedeți punctul 4.2 și punctul 4.8). Atunci când un pacient nu mai necesită terapie, este recomandabil să reduceți doza gradual pentru a minimiza simptomele de întrerupere. Reducerea de la o doză mare poate dura săptămâni sau chiar luni de zile.

Sindromul întreruperii tratamentului cu opioide este caracterizat prin unele sau toate dintre următoarele: neliniște, lăcrimare, rinoree, căscat, transpirație, frisoane, mialgie, midriază și palpitații. Se pot dezvolta și alte simptome inclusiv iritabilitate, agitație, anxietate, hiperkinezie, tremor, slăbiciune, insomnie, anorexie, crampe abdominale, greață, vărsături, diaree, creșterea tensiunii arteriale, creșterea frecvenței respiratorii sau creșterea ritmului cardiac.

Tulburări cauzate de utilizarea opioidelor (abuz și dependență)

Utilizarea repetată a Fentanyl Lavipharm poate duce la tulburări cauzate de consumul de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită intenționată a Fentanyl Lavipharm poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de a dezvolta TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări în legătură cu consumul de substanțe (inclusiv tulburări datorate consumului de alcool), la consumatorii de tutun sau la pacienții cu antecedente personale de tulburări mintale (de ex. depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu Fentanyl Lavipharm, obiectivele tratamentului și planul de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții tratați cu medicație opioidă trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor de TCO, cum ar fi comportamentul de căutare a medicamentelor (de ex. solicitări de rețete pentru medicament mai devreme de terminarea tratamentului), mai ales la pacienții cu risc crescut. Aceasta include revizuirea concomitentă a opioidelor și a medicamentelor psihoactive (precum benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie avută în vedere consultarea unui specialist în domeniul dependențe. Dacă urmează întreruperea tratamentului cu opioide (vedeți punctul 4.2).

Afecțiuni ale sistemului nervos central inclusiv creșterea presiunii intracraniene

Fentanyl Lavipharm trebuie utilizat cu prudență la pacienții care pot fi în mod special susceptibili la efectele intracraniene ale retenției de CO₂ cum ar fi cei ce prezintă dovezi ale creșterii presiunii intracraniene, tulburări de conștiență sau comă.

Fentanyl Lavipharm trebuie utilizat cu precauție pentru pacienții cu tumori ale creierului.

Afecțiuni cardiace

Fentanilul poate cauza bradicardie și, ca urmare, Fentanyl Lavipharm trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu bradiaritmii.

Hipotensiune arterială

Opioidele pot cauza hipotensiune arterială, în special la pacienții cu hipovolemie acută. Hipotensiunea arterială simptomatică preexistentă sau hipovolemia trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu fentanil plasturi transdermici.

Insuficiență hepatică

Deoarece fentanilul este metabolizat la metaboliți inactivi la nivel hepatic, afectarea funcției hepatice poate întârzia eliminarea acestuia. Dacă Fentanyl Lavipharm este administrat la pacienți cu insuficiență hepatică, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor de toxicitate determinată de fentanil, iar dacă este necesar, doza de Fentanyl Lavipharm trebuie redusă (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 avut în vedere numai dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă pacienții cu insuficiență renală sunt tratați cu Fentanyl Lavipharm, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor de toxicitate determinată de fentanil, iar dacă este necesar doza de Fentanyl Lavipharm trebuie redusă. Restricționări suplimentare se aplică în cazul pacienților cu insuficiență renală la care nu s-au administrat anterior opioide (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu febră/ căldura aplicată extern

Concentrația serică de fentanil poate crește dacă temperatura la nivel cutanat crește (vezi pct. 5.2). Ca urmare, pacienții cu febră trebuie să fie monitorizați pentru reacțiile adverse ale opioidelor, iar doza de Fentanyl Lavipharm trebuie ajustată, dacă este necesar. Există riscul de creșteri dependente de temperatură ale fentanilului eliberat din sistemul transdermic, putând determina supradozaj și deces.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea locului de aplicare a Fentanyl Lavipharm la surse externe directe de căldură cum sunt comprese termice, perne electrice, paturi cu apă caldă, lămpi de căldură sau solar, expunerea excesivă la razele soarelui, sticle cu apă caldă, băile prelungite cu apă fierbinte, saunele sau băile de tip spa cu apă caldă.

Sindromul serotoninergic

Se recomandă precauție atunci când Fentanyl Lavipharm este administrat concomitent cu medicamente care afectează sistemele de neurotransmițătorilor 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 (IRNS) și cu medicamente care împiedică metabolizarea serotoninei (inclusiv inhibitori ai monoaminoxidazei IMAO). Acestea pot apărea chiar și la doza recomandată (vedeți punctual 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), tulburări 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 Lavipharm.

Interacțiuni cu alte medicamente

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a Fentanyl Lavipharm cu inhibitori ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) poate determina o creștere a concentrațiilor plasmatică de fentanil, care pot accentua sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse și poate provoca deprimare respiratorie gravă. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă de Fentanyl Lavipharm și inhibitori ai CYP3A4, decât dacă beneficiile depășesc riscul apariției de reacții adverse. În general, pacienții trebuie să aștepte 2 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitori ai CYP3A4 înainte de a aplica primul Fentanyl Lavipharm plasure transdermic. Cu toate acestea, durata inhibării variază și unii inhibitori ai CYP3A4 cu un timp de eliberare prelungită, precum amiodarona sau inhibitori 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 plasure transdermic Fentanyl Lavipharm. Pacientul în tratament cu Fentanyl Lavipharm trebuie să aștepte cel puțin 1 săptămână după îndepărtarea ultimului plasure transdermic înainte de a iniția tratamentul cu un inhibitor al CYP3A4. Dacă administrarea concomitentă de Fentanyl Lavipharm 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 Lavipharm trebuie redusă sau tratamentul întrerupt, după cum se va considera a fi necesar (vezi pct. 4.5).

Expunerea accidentală prin transfer al plasurei transdermic

Atașarea accidentală a unui plasure 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 plasure de tegumentul altei persoane, trebuie să îndepărteze imediat plasurele respectiv de pe pielea persoanei care nu utilizează platurii (vezi pct. 4.9).

Utilizarea la pacienți vârstnici

Date provenind din studii în care fentanil s-a administrat intravenos sugerează că pacienții vârstnicii pot avea un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică mai lung și pot fi mai sensibili la medicament decât pacienții mai tineri. Dacă pacienților vârstnici li se administrează Fentanyl Lavipharm, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate determinată de fentanil și pentru reducerea dozei, dacă este necesar (vezi pct. 5.2).

Tractul gastro-intestinal

Opioidele cresc tonusul și scad contracțiile propulsive ale musculaturii netede a tractului gastro-intestinal. Prolungirea timpului de tranzit gastro-intestinal poate fi responsabilă pentru efectul constipant al fentanilului. Pacienții trebuie informați cu privire la măsurile care ar trebui să fie luate în considerare pentru prevenirea constipației și utilizarea profilactică a laxativelor. Ar trebui să fie luate precauții suplimentare la pacienții cu constipație cronică. Dacă este prezent sau suspectat ileusul paralitic, tratamentul cu Fentanyl Lavipharm trebuie întrerupt.

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).

Copii și adolescenți

Fentanyl Lavipharm 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 Lavipharm administrat transdermic.

Fentanyl Lavipharm nu a fost studiat la copii cu vârsta sub 2 ani. Fentanyl Lavipharm 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 Lavipharm (vezi pct. 4.2 și 6.6) și se monitorizează aplicarea plasturelui cu atenție.

Hiperalgezie indusă de opioid

Hiperalgezia indusă de opioid (OIH) este un răspuns paradoxal la un opioid în care există o creștere a percepției durerii în ciuda expunerii stabile sau crescute la opioide. Diferă în raport de toleranță, existând situații în care sunt necesare doze mai mari de opioide pentru a se obține același efect analgezic sau pentru tratarea durerii recurente. OIH se poate manifesta prin niveluri crescute ale durerii, o generalizare mai profundă a durerii (de ex, mai puțin focală), sau durere de la stimuli obișnuiți (de ex. nedureroși) (alodinie) fără o dovadă a progresiei bolii. Atunci când se suspectează OIH, doza de opioid trebuie redusă pe cât de mult posibil.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente cu acțiune centrală/medicamente care deprimă sistemul nervos central (SNC), incluzând alcoolul și narcoticele deprimante ale SNC

Utilizarea concomitentă a Fentanyl Lavipharm cu alte medicamente care deprimă sistemul nervos central (incluzând benzodiazepine și alte medicamente sedative/hipnotice, opioide, medicamente utilizate în anestezia generală, fenotiazine, tranchilizante, antihistaminice cu acțiune sedativă, alcoolul și narcoticele cu acțiune deprimantă la nivelul SNC), cu miorelaxantele cu acțiune pe mușchii scheletici și cu gabapentinoizii (gabapentin și pregabalin) poate avea ca rezultat deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces. Prescrierea concomitentă de Fentanyl Lavipharm și deprimante ale SNC trebuie rezervată numai pentru pacienții pentru care opțiunile de tratament alternativ nu sunt posibile. Ca urmare, utilizarea concomitentă a oricăruia dintre medicamentele menționate mai sus cu Fentanyl Lavipharm impune monitorizarea și observarea atentă a pacientului. Doza și durata tratamentului concomitent trebuie limitate (vedeți punctul 4.4).

Inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO)

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

Medicamente serotoninergice

Utilizarea concomitentă a fentanilului cu 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. Utilizați concomitent cu precauție. Observați cu atenție pacientul, mai ales în timpul inițierii tratamentului și a ajustării dozei (vedeți punctul 4.4).

Utilizarea concomitentă a agoniștilor/antagoniștilor micști

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 fentanilului și pot induce simptome de întrerupere la pacienții dependenți de opioide (vezi, de asemenea, pct. 4.4.).

Interacțiuni farmacocinetice

Citocrom P450 3A4 (Inhibitori ai CYP3A4)

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

Utilizarea concomitentă de Fentanyl Lavipharm și inhibitorii ai citocromului P450 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 inhibitorii ai CYP3A4 și fentanil administrat sub formă de platură transdermică, inclusiv un caz letal după administrarea concomitentă cu inhibitor moderat al CYP3A4. Administrarea concomitentă de inhibitorii ai CYP3A4 și Fentanyl Lavipharm 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 inhibitorii ai CYP3A4 slabi, moderați sau puternici cu fentanil intravenos cu administrare 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 Citocrom P450 3A4 (CYP3A4)

Utilizarea concomitentă a fentanilului cu administrare transdermică cu inductori ai izoenzimei CYP3A4 poate duce la o scădere a concentrațiilor plasmatice de fentanil și un efect terapeutic scăzut. În cazul administrării concomitente de inductori ai CYP3A4 și Fentanyl Lavipharm, se recomandă precauție. Acest lucru poate necesita o ajustare a dozei de Fentanyl Lavipharm 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 adecvate referitoare la utilizarea Fentanyl Lavipharm la gravide. Studiile la animale au evidențiat o oarecare toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut, deși s-a observat că fentanilul ca anestezie administrat i.v. traversează placentă în stadiile inițiale ale sarcinii la om. A fost raportat sindrom de întrerupere la nou-născuții ai căror mame au utilizat cronic pe durata sarcinii Fentanyl Lavipharm. Fentanyl Lavipharm nu se administrează în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

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

Alăptarea

Fentanil trece în laptele uman și poate determina sedare/deprimare respiratorie la sugar. Ca urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Fentanyl Lavipharm și timp de cel puțin 72 ore după îndepărtarea platurii.

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 Lavipharm 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 plasturilor transdermici cu fentanil 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 durerii cronice de etiologie malignă sau non-malignă. Acești pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză de platură transdermic cu fentanil și datele privind siguranța au fost colectate. Pe baza datelor coroborate privind siguranța provenite din aceste studii clinice, cele mai frecvente (de exemplu, incidență $\geq 10\%$) reacții adverse raportate au fost: greață (35,7%), vărsături (23,2%), constipație (23,1%), somnolență (15,0%), amețală (13,1%) și cefalee (11,8%).

Reacțiile adverse raportate la utilizarea plasturilor transdermici cu fentanil în aceste studii clinice, incluzând reacțiile adverse menționate mai sus și cele raportate 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 ($< 1/10000$); cu 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.

Tabelul 5: Reacții adverse la medicament la pacienți adulți, copii și adolescenți

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Grupa 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, dependența

Tabelul 5: Reacții adverse la medicament la pacienți adulți, copii și adolescenți

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Grupa de frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, Amețeală, Cefalee	Tremor, Paraestezii	Hipoestezii, convulsii (incluzând convulsii clonice și convulsii de tip grand mal), Amnezie, Nivel de conștiință scăzut, Pierderea conștiinței		
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	Mioză	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij			
Tulburări cardiace		Palpitații, Tahicardie	Bradicardie, Cianoză		
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Deprimare respiratorie, detresă respiratorie	Apnee, Hipoventilație	Bradipnee
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, constipație	Diaree, Xerostomie, Durere abdominală, Durere abdominală superioară, Dispepsie	Ileus	Subileus	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, eritem	Eczemă, dermatită alergică, afecțiune cutanată, dermatită, dermatită de contact		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare	Spasme (zvâcniri) musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară			

Tabelul 5: Reacții adverse la medicament la pacienți adulți, copii și adolescenți					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Grupa de frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Disfuncție erectilă, disfuncție sexuală		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, edem periferic, 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	Toleranța la medicament

* 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 plasturilor transdermici de fentanil 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 plasturi transdermici de fentanil și au furnizat date de siguranță (vezi pct. 5.1).

Profilul de siguranță la copiii și adolescenții tratați cu plasturi transdermici cu fentanil a fost similar cu cel observat la adulți. La copii și adolescenții 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 plasture transdermic cu fentanil 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

În cazul utilizării repetate, se poate dezvolta toleranță.

Dependența de medicamente

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

La anumiți pacienți, după conversia tratamentului de la analgezicele opioide utilizate anterior la Fentanyl Lavipharm sau la întreruperea bruscă a tratamentului, pot apărea simptome ale sindromului de întrerupere (cum sunt greață, vărsături, diaree, anxietate și frisoane) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Au fost raportate cazuri rare de sindrom de întrerupere la nou-născuții cu mame care au utilizat cronic plasturii transdermici cu fentanil 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 și semne

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

Tratament

Pentru gestionarea deprimării respiratorii măsuri imediate includ îndepărtarea plăsturelui transdermic Fentanyl Lavipharm și stimularea fizică și verbală a pacientului. Aceste acțiuni pot fi urmate de administrarea unui antagonist opioidic specific, de exemplu naloxona. Deprimarea respiratorie apărută în urma unui supradozaj poate dura mai mult decât durata de acțiune a antagonistului opioid. Intervalul dintre dozele de antagonist i.v. trebuie ales cu atenție, din cauza posibilității de re-narcotizare după îndepărtarea plăsturelui; poate fi necesară administrarea de doze repetate sau o perfuzie continuă cu naloxonă.

Anularea efectului narcotic poate determina apariția bruscă a durerii și eliberarea de catecolamine.

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

Dacă apare hipotensiune arterială severă sau persistentă, trebuie luată în considerație hipovolemia și aceasta trebuie tratată prin administrarea parenterală corespunzătoare de lichide.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, Opioid, derivați de fenilpiperidină
Codul ATC: N02AB03

Mecanism de acțiune

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

Copii și adolescenți

Siguranța plăsturilor de fentanil a fost evaluată în 3 studii deschise care au inclus 289 pacienți copii și adolescenți cu durere cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 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 plasturi de fentanil 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 micrograme/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

Fentanyl Lavipharm asigură eliberarea sistemică continuă de fentanil pe o perioadă de administrare de 72 de ore. După aplicarea Fentanyl Lavipharm pielea de sub sistem absoarbe fentanil și un depozit de fentanil se concentrează în stratul superior al pielii. Apoi fentanil 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 plasturei transdermice este de 92%.

După prima aplicare a Fentanyl Lavipharm, concentrațiile serice de fentanil cresc progresiv stabilizându-se în general după 12 până la 24 ore și rămân relativ constante pentru restul perioadei de 72 ore.

După cea de-a doua aplicare cu durata de 72 ore, este atinsă concentrația serică la starea de echilibru și menținută pe durata aplicațiilor ulterioare ale unui platură cu aceleași dimensiuni. 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 plasmatică.

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 plasmatică de fentanil pot crește cu 14% (interval 0-26%).

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

Distribuție

Fentanil 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). Fentanil 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 plasmatică a fost de 95% (interval 77-100%). Fentanil trece bariera hemato-encefalică ușor. De asemenea trece prin placentă și se excretă în lapte.

Metabolizare

Fentanil este un medicament cu clearance ridicat și este metabolizat la nivel hepatic rapid și extensiv prin intermediul CYP3A4. Metabolitul său principal, 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, aproximativ 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 plasturelui transdermic Fentanyl Lavipharm. 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 plasturi transdermici de fentanil, 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 Fentanyl Lavipharm 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 82% 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 de protecție

Film din polietilentereftalat acoperit cu fluorocarbon

Strat de suport

Film copolimeric pigmentat, din polietilentereftalat/etilenvinilacetat

Strat adeziv al medicamentului

Adeziv siliconic (dimeticonă, rășină siliconică)

Dimeticonă

Membrana de control a ratei de eliberare

Film copolimeric din etilenvinilacetat

Strat adeziv la nivel cutanat

Adeziv siliconic (dimeticonă, rășină siliconică)

Dimeticonă

Strat de eliberare

Film din polietilentereftalat acoperit cu fluorocarbon

Cerneluri de inscripționare
Bej și portocaliu sau roșu sau verde sau albastru sau gri

6.2 Incompatibilități

Pentru a preveni interferarea cu proprietățile adezive ale Fentanyl Lavipharm, nu trebuie să se folosească creme, uleiuri, loțiuni sau pudră pe tegumentul din jurul zonei pe care este aplicat plasturele.

6.3 Perioada de valabilitate

3 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

Fiecare platură transdermică este ambalată între două straturi multilaminare de material, conținând folie din aluminiu ca și componentă de barieră primară și un strat de rezină ionomerică atașată la stratul din aluminiu și care este în contact direct cu medicamentul. Cele două straturi de film multilaminat sunt sigilate împreună la margini, pentru a închide medicamentul într-un plic cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Mărimile ambalajului:

Cutie cu 3 plasturi transdermici, sigilați individual.
Cutie cu 4 plasturi transdermici, sigilați individual.
Cutie cu 5 plasturi transdermici, sigilați individual.
Cutie cu 8 plasturi transdermici, sigilați individual.
Cutie cu 9 plasturi transdermici, sigilați individual.
Cutie cu 10 plasturi transdermici, sigilați individual.
Cutie cu 16 plasturi transdermici, sigilați individual.
Cutie cu 19 plasturi transdermici, sigilați individual.
Cutie cu 20 plasturi transdermici, sigilați individual.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Cantități mari de fentanil rămân în platură, chiar și după utilizarea acestuia. Orice medicament neutilizat și orice plasturi transdermici utilizați trebuie pliați, astfel încât partea adezivă a platurii să adere la acesta și apoi eliminați în siguranță. Platurii neutilizați trebuie returnați la farmacie (de spital), în conformitate cu reglementările locale, după cum este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lavipharm S.A.
Agias Marinas street, Paiania, Attiki, P.O. BOX 59, 190 02
Grecia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6883/2014/01-09
6884/2014/01-09
6885/2014/01-09
6886/2014/01-09
6887/2014/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023