

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TABFYL 100 micrograme comprimate sublinguale

TABFYL 200 micrograme comprimate sublinguale

TABFYL 300 micrograme comprimate sublinguale

TABFYL 400 micrograme comprimate sublinguale

TABFYL 600 micrograme comprimate sublinguale

TABFYL 800 micrograme comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conține:

100 micrograme fentanil (sub formă de citrat)

200 micrograme fentanil (sub formă de citrat)

300 micrograme fentanil (sub formă de citrat)

400 micrograme fentanil (sub formă de citrat)

600 micrograme fentanil (sub formă de citrat)

800 micrograme fentanil (sub formă de citrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Comprimatul sublingual de 100 micrograme este un comprimat de formă rotundă și culoare albă, cu diametrul de 6 mm.

Comprimatul sublingual de 200 micrograme este un comprimat de formă ovală și culoare albă, cu dimensiuni de 7 x 4,5 mm.

Comprimatul sublingual de 300 micrograme este un comprimat de formă triunghiulară și culoare albă, cu dimensiuni de 6,2 x 6,2 mm.

Comprimatul sublingual de 400 micrograme este un comprimat în formă de diamant și culoare albă, cu dimensiuni de 8,5 x 6,5 mm.

Comprimatul sublingual de 600 micrograme este un comprimat sub forma literei „D” și culoare albă, cu dimensiuni de 8,5 x 6 mm.

Comprimatul sublingual de 800 micrograme este un comprimat sub formă de capsulă și culoare albă, cu dimensiuni de 10 x 6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Controlul durerii episodice intense la pacienții adulți care utilizează opioide pentru durerea cronică asociată cancerului.

Durerea episodică intensă este o exacerbare tranzitorie a durerii, care apare pe fondul unei dureri cronice controlate în alt mod.

4.2 Doze și mod de administrare

TABFYL se administrează doar la pacienții care se consideră că tolerează tratamentul cu opioide pentru durerea cronică asociată cancerului. 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

TABFYL comprimate sublinguale trebuie administrat direct sub limbă, cât mai profund posibil.

TABFYL 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 înaintea administrării TABFYL, pentru umezirea mucoasei bucale.

Doze

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 TABFYL 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 TABFYL 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 TABFYL 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 TABFYL.

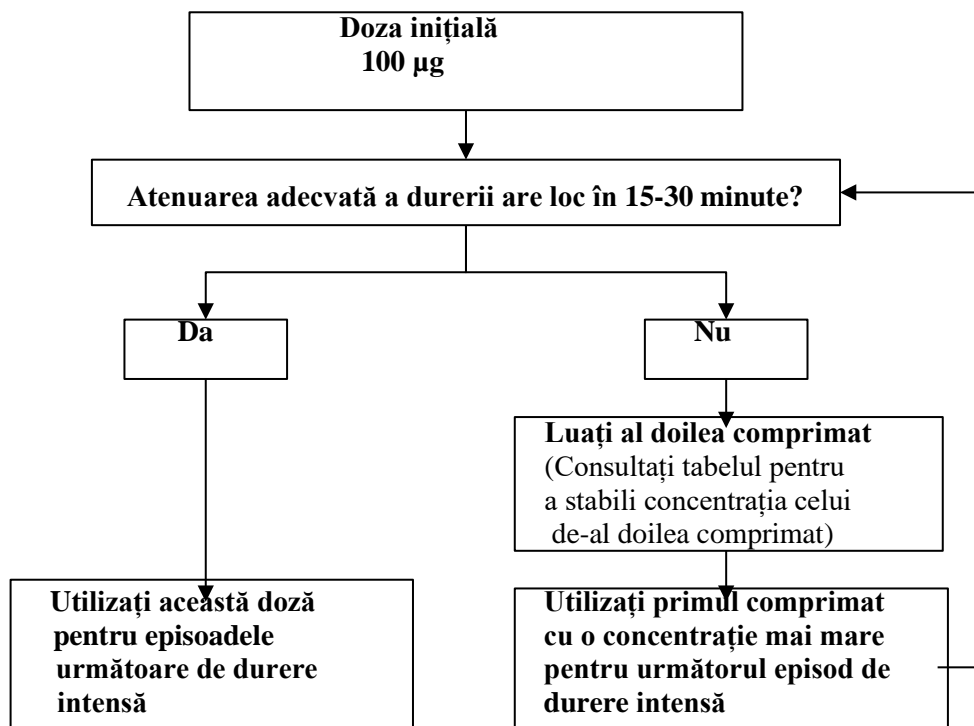
Următoarea schemă terapeutică este recomandată pentru creșterea treptată a dozelor, deși, în toate cazurile, medicul curant trebuie să țină cont de necesitățile clinice ale pacientului, de vârsta sa și de bolile concomitente ale acestuia.

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 TABFYL**



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 TABFYL 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 TABFYL pe zi.

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

Reajustarea dozei

Dacă răspunsul (analgezia sau reacțiile adverse) la doza stabilită de TABFYL 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 durata lungă de acțiune trebuie reevaluată. Dacă opioidul cu durată lungă de acțiune utilizat sau doza acestuia se modifică, doza de TABFYL 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 lipsa unui control adecvat al durerii, trebuie luate în considerare posibilitatea apariției hiperalgiei, toleranței și progresiei bolii (vezi pct. 4.4)

Durata și obiectivele tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu TABFYL, 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 hiperalgiei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4). TABFYL nu trebuie administrat pe o perioadă mai îndelungată decât este necesar.

Întreruperea tratamentului

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

Dacă este necesară întreruperea întregii terapii cu opioide, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape

de către medic pentru a gestiona terapeutic riscul efectelor de sevraj la întreruperea bruscă a medicamentului.

Copii și adolescenți

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

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).

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 TABFYL (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

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

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

Depresie respiratorie severă sau afecțiuni pulmonare obstructive severe.

Pacienții tratați cu medicamente ce conțin oxibat de sodiu.

Tratamentul durerii acute, alta decât durerea episodică intensă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza riscurilor, inclusiv a celor cu evoluție letală, asociate cu expunerea accidentală, utilizarea greșită și abuzul, pacienții și îngrijitorii acestora trebuie sfătuiți să păstreze TABFYL într-un loc sigur și securizat, care să nu fie accesibil altor persoane, în special copiilor.

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

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

Similar tuturor opioidelor, există un risc de deprimare respiratorie semnificativă din punct de vedere clinic, asociat utilizării comprimatelor sublinguale ce conțin fentanil. Este necesară prudență deosebită în timpul stabilirii treptate a dozei de TABFYL 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.

Fentanil sub formă de comprimate sublinguale 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.

Hiperalgizia

Similar altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de fentanil sub formă de comprimate sublinguale, ar trebui luată în considerare posibilitatea hiperalgiziei

indusă de opioide. Se pot indica o reducere a dozei de fentanil, întreruperea definitivă a tratamentului cu fentanil sau revizuirea tratamentului.

Toleranță și tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

În cazul administrării repetate a opioidelor de tipul fentanilului, pot apărea toleranță și dependență fizică și/sau psihică.

Utilizarea repetată a TABFYL poate duce la o tulburare asociată consumului de opioide (Opioid Use Disorder (OUD)). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a OUD. Abuzul sau utilizarea inadecvată a TABFYL în mod intenționat poate duce la supradozaj și/sau moarte. Riscul dezvoltării OUD este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de dependențe (incuzând dependența de alcool), la fumători sau la pacienții cu antecedente personale de alte boli mintale (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

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

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

Afecțiuni cardiace

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

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.

Fentanilul sub formă comprimate sublinguale trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică sau renală, în special în faza de creștere treptată a dozelor. Utilizarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale 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.

Este necesară precauție la pacienții cu hipovolemie și hipotensiune arterială.

Fentanilul sub formă de comprimate sublinguale 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.

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

Tulburări de respirație în timpul somnului

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

Sindrom serotoninergic

Se recomandă precauție la administrarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale 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 inhibitori ai monoaminoxidazei [IMAO]). Acesta poate apărea la administrarea dozei recomandate.

Sindromul serotoninergic poate include modificarea statusului mintal (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 TABFYL trebuie oprit.

Risc de utilizare concomitentă a medicamentelor sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau medicamentele aferente

Utilizarea concomitentă a TABFYL și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamente conexe, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative ar trebui să fie rezervată pacienților pentru care opțiunile alternative de tratament nu sunt posibile. Dacă se ia o decizie de a prescrie TABFYL concomitent cu medicamente sedative, ar trebui utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului ar trebui să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent să informați pacienții și aparținătorii acestora să fie conștienți de aceste simptome (vezi pct. 4.5).

TABFYL conține sodiu

Acest medicament 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

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

Fentanilul este metabolizat prin intermediul CYP3A4. 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 prelunge 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 din plante (de exemplu, sunătoare- *Hypericum perforatum*) pot determina scăderea eficacității fentanilului. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul în funcție de timp și este posibil să fie nevoie de cel puțin 2 săptămâni de la începerea administrării pentru atingerea efectului maxim. De asemenea, este posibil să fie nevoie de cel puțin 2 săptămâni de la întreruperea administrării pentru scăderea efectului inductor al CYP3A4. Pacienții la care se administrează fentanil și care întrerup administrarea sau reduc doza de inductori CYP3A4 pot prezenta un risc crescut de creștere a activității sau toxicității fentanilului. Ca urmare, fentanilul trebuie administrat cu precauție dacă este asociat cu inhibitori și/sau inductori ai CYP3A4.

Utilizarea concomitentă a altor deprimante ale SNC, cum sunt alți derivați ai morfinei (analgice și antitusive), anestezice generale, relaxante ale mușchilor scheletici, antidepressive sedative, antihistaminice H1 cu efect sedativ, barbiturice, anxiolitice (adică benzodiazepine), gabapentinoizii

(gabapentin și pregabalin), hipnotice, antipsihotice, clonidină și substanțe înrudite, poate produce efecte deprimante suplimentare la nivelul SNC. Pot apărea deprimare respiratorie, hipotensiune arterială și sedare profundă.

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 TABFYL.

Nu este recomandată utilizarea TABFYL 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 serotoninergice

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

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamente conexe

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Fentanilul nu trebuie utilizat în timpul travaliului și al nașterii (inclusiv în operația de cezariană), deoarece fentanilul traversează placentă 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.

Fertilitatea

Studiile la animal au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, cu afectarea fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

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

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

Cu toate acestea, se știe că analgezicele opioide afectează capacitatea mintală 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 sau vedere încețoșată sau dublă în timp ce utilizează TABFYL.

4.8 Reacții adverse

La administrarea TABFYL 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 fentanil sub formă de comprimate sublinguale 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, oxicodonă cu eliberare prelungită sau fentanil cu administrare transdermică. Din acest motiv, nu este posibilă separarea definitivă a efectelor fentanilului sub formă de comprimate sublinguale utilizat în monoterapie.

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent la administrarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale includ reacții adverse tipice opioidelor, cum sunt: grețuri, constipație, somnolență și cefalee.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse la administrarea fentanil sub formă de comprimate sublinguale 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 fentanil sub formă de comprimate sublinguale **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 estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie Apetit alimentar scăzut	
Tulburări psihice			Depresie Paranoia Stare confuzională Dezorientare Modificări ale stării mintale Anxietate Stare euforică Disforie Labilitate emoțională Tulburări de atenție Insomnie	Halucinații Dependență de medicamente (adicție)** Abuz de medicamente Delir

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 estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Cefalee Somnolență	Amnezie Parosmie Disgeuzie Tremor Letargie Hipoestezie Tulburări de somn	Convulsii Nivel redus al conștienței Pierderea conștienței
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	
Tulburări cardiace			Tahicardie Bradycardie	
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Dureri oro-faringiene Senzație de constricție în gât	Deprimare respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	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
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză	Leziune cutanată Erupție cutanată tranzitorie Prurit alergic Prurit Transpirații nocturne Tendință crescută la învinețire	Urticarie
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralgie Rigiditate musculoscheletică Rigiditate articulară	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	Sindrom de sevraj* Astenie Stare generală de rău	Hiperemie facială și bufeuri Edem periferic Pirexie Sindrom de sevraj neonatal Toleranță la medicament**

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 estimată din datele disponibile)
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Supradozaj accidental	Cădere

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

** vezi pct. Descriere a reacțiilor adverse selectate

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Toleranță

În cazul utilizării repetate, se poate dezvolta toleranță.

Dependență de medicament

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

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

Simptomele supradozajului cu fentanil sunt o extensie a acțiunilor sale farmacologice, cel mai grav efect fiind deprimarea respiratorie, care poate duce la stop respirator. Au fost observate cazuri de respirație Cheynes Stokes în cazul supradozajului cu fentanil, în special la pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă. Se cunoaște, de asemenea, că poate apărea coma. Leucoencefalopatia toxică a fost de asemenea observată în asociere cu supradozajul cu fentanil.

Tratament

Măsurile terapeutice imediate în cazul supradozajului cu opioide includ îndepărtarea din gură a oricăror comprimate sublinguale de TABFYL 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.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

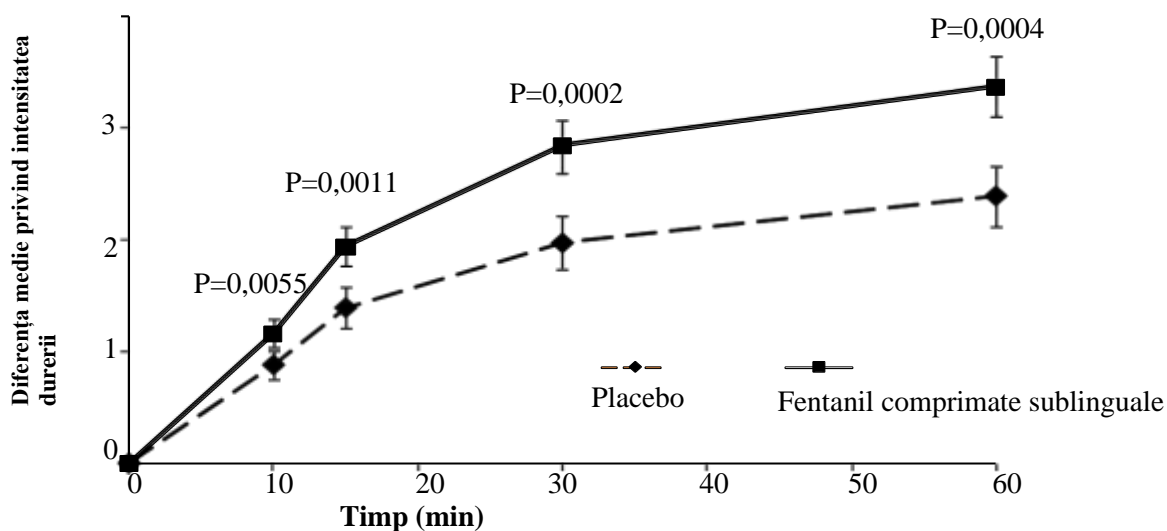
Fentanilul este un analgezic opioid μ puternic, cu debut rapid al efectului analgezic și durată scurtă de acțiune. Efectul analgezic al fentanilului este de aproximativ 100 ori mai puternic decât cel al morfinei. Reacțiile adverse ale fentanilului asupra sistemului nervos central (SNC) și asupra funcțiilor 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.

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

Siguranță și eficacitate clinică

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 sub formă de comprimate sublinguale, 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 (± SE) pentru Fentanil comprimate sublinguale 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 sub formă de comprimate sublinguale pentru calmarea episoadelor de durere intensă predictibile nu a fost investigată în studiile clinice.

Similar tuturor agoniștilor receptorilor opioizi μ , 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.

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

5.2 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.

Absorbție

TABFYL 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 TABFYL. Biodisponibilitatea absolută a TABFYL a fost calculată a fi aproximativ 54%. Concentrațiile plasmatic maxime medii de fentanil se situează între 0,2 și 1,3 ng/ml (după administrarea a 100 până la 800 micrograme TABFYL) și sunt atinse între 22,5 și 240 minute de la administrare.

Distribuție

Aproximativ 80-85% din doza de fentanil se leagă de proteinele plasmatic, în principal de α 1-glicoproteină 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.

Metabolizare

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 prin 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.

Eliminare

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

După administrarea TABFYL, 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).

Liniaritate/non-liniaritate

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 animal 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 mutagen 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 șobolan) 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
Dioxid de siliciu coloidal
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

Comprimatele sublinguale este ambalat în:

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

Mărimi de ambalaj:

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

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

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. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024