

FENTORA[®]
(citrato de fentanila)

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimido orodispersível

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

**FENTORA®
citrato de fentanila**

APRESENTAÇÕES

Comprimidos orodispersíveis de 100, 200, 400, 600 e 800 mcg.

FENTORA® (citrato de fentanila) 100 e 200 mcg é apresentado em embalagem contendo 4 ou 28 comprimidos orodispersíveis.

FENTORA® (citrato de fentanila) 400, 600 e 800 mcg é apresentado em embalagem contendo 28 comprimidos orodispersíveis.

USO BUCAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de FENTORA® (citrato de fentanila) contém:

	fentanila	citrato de fentanila
FENTORA® 100 mcg	100 mcg	157 mcg
FENTORA® 200 mcg	200 mcg	314 mcg
FENTORA® 400 mcg	400 mcg	628 mcg
FENTORA® 600 mcg	600 mcg	943 mcg
FENTORA® 800 mcg	800 mcg	1,257 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, ácido cítrico, carbonato de sódio, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio.		

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FENTORA® (citrato de fentanila) é indicado para o tratamento da dor do tipo breakthrough (dor episódica) em pacientes oncológicos adultos, os quais já estejam em tratamento crônico ou que desenvolveram tolerância à terapia opioide utilizada no tratamento da dor crônica/persistente.

Dor do tipo breakthrough é uma exacerbação transitória da dor que ocorre em pacientes com dor persistente controlada com tratamento opioide. FENTORA® não deve ser usado de forma preventiva ou profilática para a dor crônica/persistente; FENTORA® é um medicamento de resgate apenas para ser usado no tratamento da dor do tipo breakthrough em pacientes oncológicos.

Pacientes oncológicos em tratamento com terapia opioide de manutenção são aqueles recebendo ao menos 60 mg de morfina oral por dia, ao menos 25 mcg de fentanila transdérmica por hora, ao menos 30 mg de oxicodona por dia, ao menos 8 mg de hidromorfina oral por dia ou dose equianalgésica de outro opioide por pelo menos uma semana.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

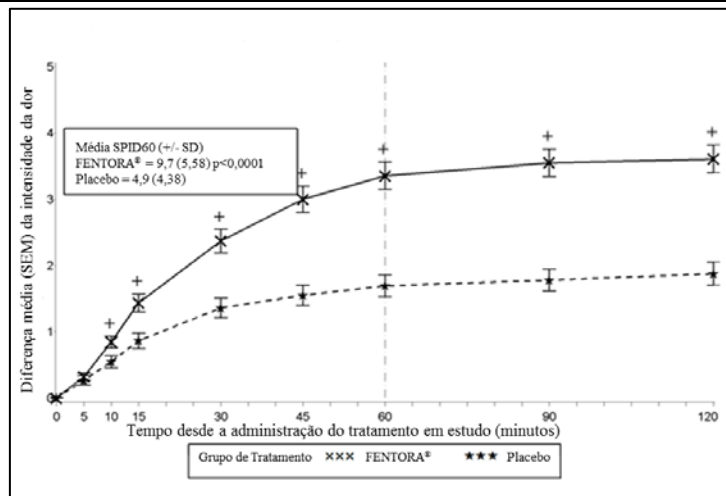
A segurança e eficácia de FENTORA® (citrato de fentanila) foram avaliadas em pacientes oncológicos que receberam o medicamento no início do episódio de dor do tipo breakthrough. O uso preventivo de FENTORA® para episódios de dor previsíveis não foi investigado em estudos clínicos.

Dois estudos clínicos cruzados, duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo foram conduzidos, tendo incluído um total de 248 pacientes com câncer com dor episódica, que apresentavam em média 1-4 episódios de dor do tipo breakthrough por dia durante a terapia opioide de manutenção. Durante a fase aberta inicial, foi realizada a titulação da dose efetiva de FENTORA®. Os pacientes para os quais foi identificada dose efetiva participaram da fase duplo-cega do estudo. Pacientes com apneia do sono (não controlada) foram excluídos de ambos os estudos. A variável primária de eficácia foi a avaliação do paciente sobre a intensidade da dor. Os pacientes avaliaram a intensidade da dor em escala numérica de 11 pontos. A intensidade da dor foi avaliada para cada episódio de dor, antes e em diversos momentos após a administração de FENTORA®.

A titulação de dose efetiva foi atingida para um total de 66% dos pacientes.

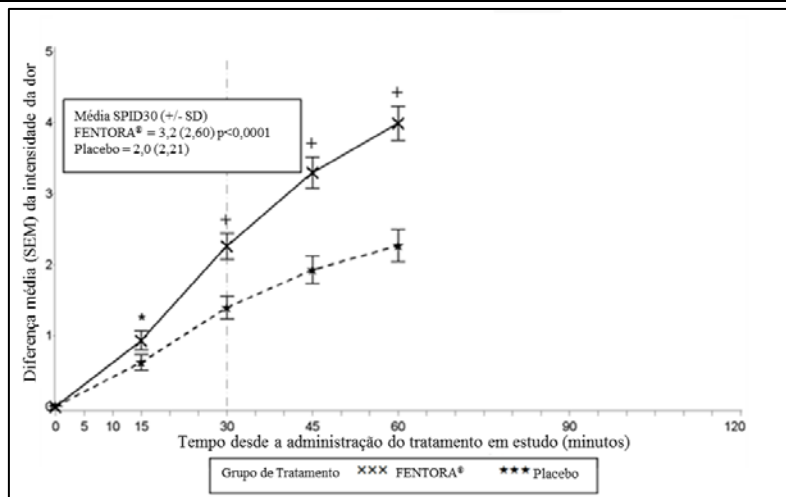
No estudo clínico pivotal (estudo 1) o desfecho primário foi a média da soma das diferenças no escore da intensidade da dor a partir da administração até 60 minutos (inclusive, SPID60), que foi estatisticamente significativa em comparação com placebo ($p < 0,0001$).

Estudo 1: Diferença Média (+/- SEM) da Intensidade da Dor em Cada Tempo (Grupo de Análise Completo)



+ p<0,0001 FENTORA® versus placebo, a favor de FENTORA®, por análise de variância.
SPID = sumário da diferença na intensidade da dor; SD = desvio padrão SEM = desvio padrão da média.

Estudo 2: Diferença Média (+/- SEM) da Intensidade da Dor em Cada Tempo (Grupo de Análise Completo)



* p<0,01 FENTORA® versus placebo, a favor de FENTORA®, por teste de Wilcoxon (*signed rank*) de amostra única
+ p<0,0001 FENTORA® versus placebo, a favor de FENTORA®, por teste de Wilcoxon (*signed rank*) de amostra única
SPID = sumário da diferença na intensidade da dor; SD = desvio padrão; SEM = desvio padrão da média

No segundo estudo clínico pivotal (estudo 2) o desfecho primário foi a média da soma das diferenças no escore da intensidade da dor a partir da administração até 30 minutos (inclusive, SPID30), que também foi estatisticamente significativa em comparação com placebo (p<0,0001).

Foi observada melhora estatisticamente significativa na diferença da intensidade da dor com FENTORA® em comparação com placebo em 10 minutos no Estudo 1, e em 15 minutos (primeiro tempo de avaliação) no Estudo 2. As diferenças permaneceram estatisticamente significativas em comparação com placebo em cada tempo de análise subsequente, em cada estudo pivotal.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Referências:

Estudo 1: Study 099 14: Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized placebo controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid treated patients with cancer. Clin J Pain 2006;22(9):805 11;

Estudo 2: Study 3039: Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid tolerant patients with cancer related chronic pain. J Support Oncol 2007;5:327 34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: analgésicos, opioides.

Código ATC: N02AB03

Fentanila é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor μ -opioide. As ações terapêuticas primárias são analgesia e sedação. Os efeitos farmacológicos secundários incluem depressão respiratória, bradicardia, hipotermia, constipação, miose, dependência física e euforia.

Os efeitos analgésicos da fentanila estão relacionados aos seus níveis plasmáticos. Em geral, a concentração efetiva e a concentração na qual ocorre toxicidade aumentam com o aumento da tolerância aos opioides. A taxa de desenvolvimento de tolerância varia muito entre os indivíduos. Como resultado, a dose de FENTORA[®] (citrate de fentanila) deve ser titulada individualmente para alcançar o efeito desejado (vide seção "8. Posologia e modo de usar").

Todos os agonistas do receptor μ -opioide, incluindo a fentanila, produzem depressão respiratória dependente da dose. O risco de depressão respiratória é menor em pacientes recebendo terapia opioide de manutenção, já que tais pacientes desenvolvem tolerância aos efeitos de depressão respiratória do opioide.

Os agonistas de opioides tem demonstrado uma variedade de efeitos sobre a secreção de hormônios. Em humanos, os opioides inibem a secreção de ACTH, cortisol e hormônio luteinizante (LH). Eles também estimulam a secreção de prolactina e hormônio de crescimento (GH), além da secreção pancreática de insulina e glucagon em humanos e outras espécies, tais como ratos e cães. A secreção do hormônio estimulador da tireoide (TSH) demonstrou ser tanto inibida como estimulada por opioides.

O uso crônico de opioides pode influenciar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, levando a deficiência de andrógenos que pode se manifestar como baixa libido, impotência, disfunção erétil, amenorreia ou infertilidade. Os opioides tem demonstrado uma variedade de efeitos sobre os componentes do sistema imunológico, tanto em estudos *in vitro* quanto em modelos animais. O significado clínico destes achados é desconhecido. De maneira geral, os opioides parecem ser modestamente imunossupressores.

Propriedades farmacocinéticas

A fentanila é altamente lipofílica, sendo rapidamente absorvida através da mucosa oral e, mais lentamente, pelo trato gastrointestinal. A fentanila sofre metabolismo hepático de primeira passagem e metabolismo intestinal, porém os metabólitos não contribuem para os efeitos terapêuticos da fentanila.

FENTORA[®] apresenta tecnologia de liberação que utiliza reação efervescente (OraVescent[®]), o que aumenta a taxa e a extensão da fentanila absorvida através da mucosa bucal. As variações transientes de pH que acompanham a reação efervescente podem otimizar a dissolução (em pH mais baixo) e a permeação da mucosa (em pH mais alto).

O tempo Dwell (definido como o intervalo de tempo para a completa desintegração dos comprimidos após administração bucal), não afeta a exposição sistêmica inicial à fentanila. Um estudo comparativo entre FENTORA[®] 400 mcg administrado por via bucal (ou seja, entre a gengiva e a bochecha) ou por via sublingual atendeu aos critérios de bioequivalência.

Os efeitos da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética de FENTORA[®] não foram avaliados.

Absorção

Após administração bucal (pela mucosa bucal entre a gengiva e a bochecha) de FENTORA[®], a fentanila é rapidamente absorvida, com biodisponibilidade absoluta de 65%. O perfil de absorção de FENTORA[®] é resultado da rápida absorção inicial pela mucosa bucal, com pico de concentrações plasmáticas após uma hora da administração, quando analisadas amostras de sangue venoso. Aproximadamente 50% da dose total administrada é rapidamente absorvida através da mucosa oral e torna-se disponível sistemicamente. A outra metade da dose é deglutida e lentamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Cerca de 30% da quantidade deglutida (50% da dose total) não passa por eliminação hepática e intestinal de primeira passagem e torna-se disponível sistemicamente.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Os principais parâmetros farmacocinéticos são apresentados na tabela abaixo.

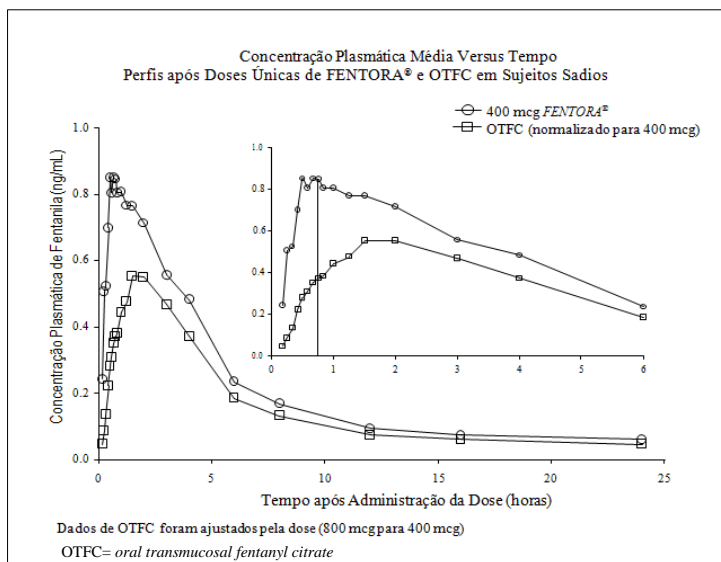
Parâmetros farmacocinéticos em indivíduos adultos recebendo FENTORA®*

Parâmetro Farmacocinético (média)	FENTORA® 400 mcg
Biodisponibilidade absoluta	65% ($\pm 20\%$)
Fração absorvida pela mucosa oral	48% ($\pm 31,8\%$)
T _{max} (minutos)**	46,8 (20-240)
C _{max} (ng/mL)	1,02 ($\pm 0,42$)
AUC _{0-tmax} (ng.hr/mL)	0,40 ($\pm 0,18$)
AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	6,48 ($\pm 2,98$)

* Com base em amostras de sangue venoso (plasma). As concentrações de citrato de fentanila obtidas no soro foram superiores às do plasma: a AUC e C_{max} do soro foram aproximadamente 20% e 30% superiores que AUC e C_{max} do plasma, respectivamente. A razão para esta diferença é desconhecida.

** Dados de T_{max} apresentados como mediana (intervalo).

Nos estudos farmacocinéticos que compararam a biodisponibilidade absoluta e relativa de FENTORA® e citrato de fentanila oral (OTFC), a taxa e extensão da absorção da fentanila presente em FENTORA® demonstrou exposição 30 a 50% superior ao do OTFC. Assim, caso ocorra troca de medicamento a base de citrato de fentanila oral para FENTORA®, deve ser realizada titulação de dose independente com FENTORA®, já que a biodisponibilidade entre os medicamentos difere significativamente. No entanto, nesses casos pode ser considerada dose inicial superior a 100 mcg.



Diferenças na exposição com FENTORA® foram observadas em um estudo clínico com pacientes com mucosite grau 1. C_{max} e AUC₀₋₈ foram 1% e 25% superiores em pacientes com mucosite quando comparado com pacientes sem mucosite, respectivamente. As diferenças observadas não foram clinicamente significativas.

Distribuição

A fentanila é altamente lipofílica e é bem distribuída além do sistema vascular, com alto volume de distribuição aparente. Após administração bucal de FENTORA®, a fentanila passa por rápida distribuição inicial, que representa um equilíbrio entre a fentanila no plasma e tecidos altamente perfundidos (cérebro, coração e pulmões). Subsequentemente, a fentanila é redistribuída entre o compartimento de tecido profundo (músculo e gordura) e o plasma.

A ligação da fentanila às proteínas plasmáticas é de 80-85%. A principal proteína de ligação é a alfa-1-glicoproteína ácida, sendo que a albumina e lipoproteínas contribuem em alguma extensão. A fração livre de fentanila aumenta com a acidose.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Metabolismo

As vias metabólicas de FENTORA® após administração bucal não foram caracterizadas em estudos clínicos. A fentanila é metabolizada no fígado e mucosa intestinal para norfentanila pela isoforma CYP3A4. A norfentanila não demonstrou ser farmacologicamente ativa em estudos com animais. Mais de 90% da dose de fentanila administrada é eliminada pela biotransformação para metabólitos inativos N-dealquilados e hidroxilados.

Excreção

Após administração intravenosa de fentanila, menos de 7% da dose administrada é excretada inalterada na urina, e apenas cerca de 1% é excretada inalterada nas fezes. Os metabólitos são principalmente excretados na urina, sendo a excreção fecal menos importante.

Após a administração de FENTORA®, a fase de eliminação terminal de fentanila consiste no resultado da redistribuição entre o plasma e o compartimento de tecido profundo. Esta fase de eliminação é lenta, resultando em meia-vida de eliminação terminal média ($t_{1/2}$) de aproximadamente 22 horas após administração bucal da formulação efervescente e de aproximadamente 18 horas após administração intravenosa. A depuração plasmática total de fentanila após administração intravenosa é de aproximadamente 42 L/h.

Linearidade/não linearidade

A proporcionalidade de doses entre 100 mcg e 1000 mcg foi demonstrada.

Sexo

A exposição sistêmica foi maior em mulheres do que em homens (os valores médios de C_{max} e AUC foram aproximadamente 29% e 21% maiores, respectivamente). As diferenças observadas entre homens e mulheres foram em grande parte atribuídas às diferenças de peso.

Raça

Em estudos realizados em indivíduos japoneses saudáveis, a exposição sistêmica foi em geral maior do que a observada em indivíduos norte-americanos (os valores médios de C_{max} e AUC foram aproximadamente 50% e 20% maiores, respectivamente). As diferenças observadas foram atribuídas em grande parte ao menor peso médio dos indivíduos japoneses em relação aos norte-americanos (57,4 kg versus 73 kg).

Dados de Segurança Pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade e carcinogenicidade.

A fentanila (25, 50 ou 100 mcg/kg) foi administrada subcutaneamente em ratas grávidas Sprague-Dawley durante o período de organogênese (dias 6 a 17 da gestação). A toxicidade materna e a diminuição dos pesos fetais foram observadas na dose de 100 mcg/kg, porém não foi observada teratogenicidade no estudo (100 mcg/kg de dose resulta em exposição no animal equivalente a 1,4 vezes a exposição de uma única dose de 800 mcg em humanos por episódio de dor do tipo breakthrough, com base na comparação da área sob a curva (AUC)). A fentanila (50, 100 ou 250 mcg/kg) também foi administrada por via subcutânea a coelhas grávidas durante o período de organogênese (dias 6 a 18 da gestação). A toxicidade materna foi observada em doses >100 mcg/kg. Não foi observada teratogenicidade no estudo (250 mcg/kg de dose resulta em exposição no animal equivalente a 7,5 vezes a exposição de uma única dose de 800 mcg em humanos por episódio de dor do tipo breakthrough com base na comparação da área sob a curva (AUC)).

A fentanila mostrou-se embriocida em ratas grávidas nas doses intravenosas de 30 mcg/kg (0,4 vezes a dose de 800 mcg de FENTORA® em uma base de mg/m²) entre os dias 6 a 18 de gestação, e doses subcutâneas de 160 mcg/kg (2 vezes a dose de 800 mcg de FENTORA® em uma base de mg/m²). Não foram relatadas evidências de teratogenicidade.

Não foram relatadas evidências de má-formações ou reações adversas ao feto em um estudo publicado, no qual ratas Sprague-Dawley grávidas receberam fentanila continuamente através de mini-bombas osmóticas implantadas na via subcutânea, em doses de 10, 100 ou 500 mcg/kg/dia, a partir de 2 semanas antes da reprodução e ao longo da gestação. A dose mais alta resultou em níveis plasmáticos no animal, aproximadamente, 5 vezes maiores do que a média da concentração plasmática máxima (C_{max}), observada durante a administração de doses de 800 mcg de FENTORA® em humanos.

Em um estudo de desenvolvimento pós-natal, ratas Sprague-Dawley grávidas foram tratadas do sexto dia gestacional até o vigésimo dia da lactação com doses subcutâneas de fentanila (25, 50, 100 e 400 mcg/kg). Foi observada toxicidade materna em doses \geq 100 mcg/kg. Foram observados redução no crescimento dos filhotes e atraso no desenvolvimento em doses > 100 mcg/kg. Nenhuma



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

diferença no número de filhotes vivos/ninhada foi observada no nascimento. No entanto, a sobrevivência dos filhotes no 4º dia de lactação foi reduzida para 48% em doses de 400 mcg/kg e a sobrevivência no 21º dia de lactação foi reduzida para 30% e 26% nas doses de 100 e 400 mcg/kg, respectivamente. Durante a lactação, os sinais clínicos relacionados à fentanila (diminuição da atividade, pele gelada ao toque e aparência moribunda) foram observados nos filhotes da geração F1 e, mais intensamente, nos filhotes do grupo tratado com 400 mcg/kg. Os filhotes deste grupo também tiveram pesos corporais significativamente reduzidos ao longo do período de lactação. A dose de fentanila administrada em ratos nos quais não foi observada toxicidade no desenvolvimento na geração F1, foi de 50 mcg/kg, que produz uma exposição no animal aproximadamente igual à exposição de uma única dose de 800 mcg em humanos por episódio de dor do tipo breakthrough, com base na comparação de AUC.

A fentanila foi avaliada quanto ao potencial carcinogênico em um estudo com ratos de 104 semanas e em um estudo de 6 meses com ratos transgênicos. Em camundongos, doses de até 50 mcg/kg em machos e 100 mcg/kg em fêmeas foram administradas por via subcutânea. Não foram observadas neoplasias relacionadas ao tratamento (doses que produzem exposição no animal 2,3 a 3,4 vezes maior do que a exposição de uma única dose de 800 mcg em humanos por episódio de dor do tipo breakthrough, respectivamente, com base na comparação de AUC). O estudo de carcinogenicidade em camundongos revelou lesões cerebrais em animais que receberam altas doses de fentanila. A relevância desses achados para humanos é desconhecida. Em camundongos transgênicos de 26 semanas (Tg.AC), não foi observado aumento na ocorrência de neoplasias relacionadas ao tratamento, com doses tóxicas de até 50 mcg/dose/dia,

O citrato de fentanila não foi mutagênico no ensaio de mutação reversa bacteriana de Ames com *S. typhimurium* ou *E. coli*, ou o ensaio de mutagenese de linfoma de rato. O citrato de fentanila não foi clastogênico no ensaio *in vivo* de micronúcleos em camundongo.

Num estudo de fertilidade, ratas fêmeas receberam doses de até 300 mcg/kg de fentanila pela via subcutânea durante 14 dias antes do acasalamento com machos não tratados. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade das fêmeas. A exposição sistêmica na dose de 300 mcg/kg resulta em exposição no animal 8,6 vezes maior que a exposição de uma única dose de 800 mcg em humanos por episódio de dor, com base em uma comparação de área sob a curva (AUC).

Ratos machos receberam doses de até 300 mcg/kg de fentanila pela via subcutânea durante 28 dias antes do acasalamento com fêmeas não tratadas. A 300 mcg/kg foram observados efeitos adversos nos parâmetros espermáticos, que afetaram a fertilidade. Esses efeitos incluíram porcentagem reduzida de espermatozoides móveis, diminuição das concentrações de espermatozoides e aumento da porcentagem de espermatozoides anormais. A dose em machos em que não foi observado nenhum efeito sobre a fertilidade foi de 100 mcg/kg, que resulta em exposição no animal 5,7 vezes maior do que a exposição de uma única dose de 800 mcg em humanos por episódio de dor do tipo breakthrough, com base em uma comparação de área sob a curva (AUC).

A fentanila demonstrou ser prejudicial à fertilidade em ratos, em doses de 30 mcg/kg intravenosas e 160 mcg/kg subcutâneas. A conversão para o equivalente em doses administradas em humanos indica que este achado está no intervalo da dose recomendada de FENTORA®.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FENTORA® (citrato de fentanila) é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade ao citrato de fentanila ou a qualquer componente da formulação.
- Pacientes oncológicos que não estejam em tratamento opioide de manutenção, devido ao risco aumentado de depressão respiratória.
- Pacientes com depressão respiratória grave ou condições graves de obstrução pulmonar.
- Pacientes com asma brônquica aguda ou grave em ambiente não monitorado, ou na ausência de equipamento de ressuscitação.
- Pacientes com apneia do sono não controlada.
- Tratamento de dor aguda que não é do tipo breakthrough.
- Pacientes intolerantes a opioides.
- Gerenciamento de dor aguda ou pós-operatório, incluindo cefaleia/enxaqueca.
- Pacientes com obstrução gastrointestinal conhecida ou suspeita, incluindo íleo paralítico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes e seus cuidadores devem ser instruídos que FENTORA® (citrato de fentanila) contém uma substância ativa em quantidade que pode ser fatal, especialmente para crianças. Desta forma, todos os comprimidos de FENTORA® devem ser mantidos fora da visão e alcance de crianças.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

A fim de minimizar o risco de eventos indesejáveis relacionados ao tratamento opioide e identificar a dose efetiva de FENTORA[®] é muito importante que os pacientes sejam rigorosamente monitorados por profissionais de saúde durante o período de titulação de dose.

É importante ainda que o tratamento opioide de longa duração utilizado para tratar a dor persistente tenha sido estabilizado antes do início do tratamento com FENTORA[®], e que o paciente continue sendo tratado com opioide de longa duração durante o tratamento com FENTORA[®].

O uso concomitante de outros depressores do SNC, incluindo o álcool, pode intensificar os efeitos depressores, o que pode resultar em desfechos fatais.

Depressão respiratória

Depressão respiratória grave ou fatal foi relatada com o uso de opioides, mesmo quando usado como recomendado. A depressão respiratória, se não for imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e à morte. O manejo da depressão respiratória pode incluir observação, medidas de suporte e uso de antagonistas opioides, dependendo do estado clínico do paciente. A retenção de dióxido de carbono (CO₂) na depressão respiratória induzida por opioides pode exacerbar os efeitos sedativos dos opioides.

Embora uma depressão respiratória grave, potencialmente fatal ou fatal possa ocorrer a qualquer momento durante o uso de FENTORA[®], o risco é maior durante o início da terapia ou após um aumento de dose. O monitoramento dos pacientes deve ser feito por profissionais de saúde especialmente nas primeiras 24 a 72 horas após o início do tratamento ou aumentos de dose de FENTORA[®].

A seleção inadequada de pacientes (por exemplo, tratamento de pacientes oncológicos que não são tolerantes ou que não estão em tratamento com opioides de manutenção) e/ou dosagem inadequada resultou em depressão respiratória grave, potencialmente fatal ou fatal, após o tratamento com FENTORA[®], assim como a administração posterior de outros medicamentos contendo fentanila.

Para reduzir o risco de depressão respiratória, a dosagem adequada e a titulação da FENTORA[®] são essenciais. A superestimação da dose de FENTORA[®] pode resultar em uma superdose fatal com a primeira dose. A substituição de FENTORA[®] por qualquer outro produto contendo fentanila também pode resultar em superdose fatal.

FENTORA[®] pode ser fatal para indivíduos para os quais este medicamento não foi prescrito e para aqueles que não são tolerantes a opioides.

A ingestão acidental de até uma dose de FENTORA[®], especialmente por crianças, pode resultar em depressão respiratória e morte devido a uma superdose de fentanila.

FENTORA[®] só deve ser utilizado para as condições especificadas na seção “1. Indicações”.

Risco à vida devido à depressão respiratória em pacientes com doença pulmonar crônica ou em pacientes idosos, caquéticos ou debilitados.

O uso de FENTORA[®] em pacientes com asma brônquica aguda ou grave em ambiente não monitorado ou na ausência de equipamento ressuscitador está contraindicado.

Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): pacientes tratados com FENTORA[®] e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e aqueles com uma reserva respiratória substancialmente diminuída, hipóxia, hipercapnia ou depressão respiratória pré-existente estão em maior risco de diminuição da condução respiratória, incluindo apneia, mesmo em dosagens recomendadas de FENTORA[®].

Pacientes idosos, caquéticos, ou debilitados: a depressão respiratória grave é mais provável de ocorrer em pacientes idosos, caquéticos ou debilitados, porque podem ter parâmetros de farmacocinética ou *clearance* alterados em comparação com pacientes mais jovens e mais saudáveis.

Monitore esses pacientes de perto, particularmente quando FENTORA[®] é iniciado ou está sendo titulado e quando FENTORA[®] for administrado concomitantemente com outros medicamentos que deprimam a respiração. Alternativamente, considere o uso de analgésicos não opioides nestes pacientes.

Aumento do risco de superdose em crianças devido à ingestão ou exposição acidental

Casos de óbito foram relatados em crianças que ingeriram acidentalmente medicamentos de liberação imediata contendo fentanila.

Os pacientes e seus cuidadores devem ser informados que FENTORA[®] contém princípio ativo em quantidade que pode ser fatal para uma criança. Os profissionais de saúde e farmacêuticos devem questionar especificamente sobre a presença de crianças em casa (em tempo integral ou de visita) e aconselhá-las quanto aos perigos causados às crianças por exposição acidental.

Os pacientes e seus cuidadores também devem ser instruídos a manter as embalagens usadas e não utilizadas fora do alcance de crianças. No caso de uma unidade não ser completamente consumida, ela deve ser devidamente descartada o mais rápido possível.

São fornecidas instruções detalhadas na bula do paciente. Os pacientes devem ser encorajados a ler as informações.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Riscos do Uso Concomitante ou Descontinuação de Inibidores e Indutores do Citocromo P450 3A4

O uso concomitante de FENTORA[®] com um inibidor de CYP3A4, tais como antibióticos macrolídeos (por exemplo, eritromicina), compostos antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol) e inibidores de proteases virais (por exemplo, ritonavir), podem aumentar as concentrações plasmáticas de fentanila e prolongar as reações adversas aos opioides, o que pode causar depressão respiratória potencialmente fatal, particularmente quando um inibidor é adicionado depois que uma dose estável de FENTORA[®] é alcançada. Da mesma forma, a interrupção de um indutor CYP3A4, tais como rifampicina, carbamazepina e fenitoína, em pacientes tratados com FENTORA[®] pode aumentar as concentrações plasmáticas de fentanila e prolongar as reações adversas aos opioides. Ao usar FENTORA[®] com inibidores de CYP3A4 ou descontinuar os indutores de CYP3A4 em pacientes tratados com FENTORA[®], os pacientes devem ser monitorados em intervalos frequentes, considerando reduzir a dose de FENTORA[®] até atingir efeitos estáveis.

O uso concomitante de FENTORA[®] com indutores de CYP3A4 ou a descontinuação de um inibidor de CYP3A4 podem diminuir as concentrações plasmáticas de fentanila, diminuir a eficácia opioide ou, possivelmente, levar a uma síndrome de abstinência em um paciente que desenvolveu dependência física de fentanila. Ao usar FENTORA[®] com indutores de CYP3A4 ou descontinuar os inibidores da CYP3A4, os pacientes devem ser monitorados em intervalos frequentes, considerando-se aumentar a dose de opioides, se necessário, para manter analgesia adequada ou se ocorrerem sintomas de abstinência opioide.

Riscos do uso concomitante com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC (incluindo álcool)

Sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte podem resultar do uso concomitante de FENTORA[®] com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC (por exemplo, sedativos/hipnóticos não benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relaxantes musculares, anestesia geral, antipsicóticos, outros opioides, álcool). Devido a estes riscos, reserve a prescrição concomitante destes fármacos para uso em pacientes para os quais as opções alternativas de tratamento são inadequadas.

Estudos observacionais demonstraram que o uso concomitante de analgésicos opioides e benzodiazepínicos aumenta o risco de mortalidade em comparação com o uso de analgésicos opioides isoladamente. Devido a propriedades farmacológicas semelhantes, é razoável esperar um risco semelhante com o uso concomitante de outros fármacos depressores do SNC com analgésicos opioides (ver Seção 6, Interações medicamentosas).

Caso a decisão tomada seja prescrever um benzodiazepínico ou outro depressor do SNC concomitantemente com um analgésico opioide, prescreva a dose terapêutica mais baixa com duração mínima de uso simultâneo. Em pacientes que já recebem um analgésico opioide, prescreva uma dose inicial de benzodiazepínico ou outro depressor do SNC, menor do que a indicada na ausência de um opioide, e titular com base na resposta clínica. Se um analgésico opioide é iniciado em um paciente que já toma um benzodiazepínico ou outro depressor do SNC, uma dose inicial mais baixa do analgésico opioide deve ser prescrita e ajustada com base na resposta clínica. Acompanhe os pacientes de perto para detectar sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação.

Informe os pacientes e cuidadores sobre os riscos de depressão respiratória e sedação quando FENTORA[®] é usado com benzodiazepínico ou outros depressores do SNC (incluindo álcool e drogas ilícitas). Aconselhe os pacientes a não dirigir ou operar máquinas pesadas até que os efeitos do uso concomitante de benzodiazepínicos ou de outro depressor do SNC tenham sido determinados. Avalie os pacientes quanto ao risco de distúrbios do uso de substâncias, incluindo abuso e uso indevido de opioides e avise-os sobre o risco de superdose e morte associado ao uso de depressores do SNC adicionais, incluindo álcool e drogas ilícitas (ver Seção 6, Interações medicamentosas).

Risco de erros de medicação

Ao prescrever FENTORA[®], não substitua algum tratamento prévio contendo fentanila por FENTORA[®] considerando uma base de micrograma por micrograma, pois FENTORA[®] e outros medicamentos contendo fentanila não são equivalentes em micrograma por micrograma.

FENTORA[®] não é uma versão genérica de outras formulações de liberação transmucosal imediata de fentanila (FLTF). Ao dispensar, não substitua uma prescrição de FENTORA[®] por qualquer outra formulação FLTF em qualquer circunstância. Outras formulações FLTF e FENTORA[®] não são equivalentes. Existem diferenças substanciais no perfil farmacocinético de FENTORA[®] em comparação com outros medicamentos contendo fentanila, incluindo outras formulações de FLTF que resultam em diferenças clinicamente importantes na biodisponibilidade da fentanila. Como resultado dessas diferenças, a substituição de FENTORA[®] por qualquer outro medicamento contendo fentanila pode resultar em superdose fatal.

Além disso, não há orientação segura para conversão em pacientes que estejam utilizando outros medicamentos com fentanila (Nota: isso inclui formulações orais, transdêrmicas e parenterais). Para pacientes tolerantes a opioides, a dose inicial de FENTORA[®] deve ser 100 mcg. A dose dos pacientes oncológicos deve ser individualmente titulada a fim de fornecer analgesia adequada e minimizar os efeitos adversos.

Vício, abuso, uso indevido e desvio ilícito

Vício, Abuso e Uso indevido

FENTORA[®] contém fentanila. Como um opioide, FENTORA[®] expõe os usuários aos riscos de dependência, abuso e uso indevido.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Embora o risco de dependência em qualquer indivíduo seja desconhecido, pode ocorrer em pacientes devidamente selecionados para utilização de FENTORA®. A tendência a vícios pode ocorrer nas doses recomendadas e no caso do medicamento ser mal utilizado ou abusado.

Avalie o risco de cada paciente para possível dependência, abuso ou mau uso de opioides antes de prescrever FENTORA® e monitore todos os pacientes que recebem FENTORA® para o desenvolvimento desses comportamentos ou condições. Os riscos são aumentados em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão). O potencial desses riscos não deve, no entanto, impedir o manejo adequado da dor em qualquer paciente. Opioides como FENTORA® podem ser prescritos para pacientes com risco aumentado, porém o uso em tais pacientes requer aconselhamento intensivo acerca dos riscos e/o uso adequado de FENTORA®, além de monitoramento intensivo de sinais de dependência, abuso e uso indevido. A avaliação adequada de cada paciente, medidas adequadas de prescrição, reavaliação periódica da terapia e dispensação e armazenamento adequados são medidas aconselhadas para ajudar a limitar o abuso a medicamentos opioides.

FENTORA® contém fentanila, uma substância com alto potencial de abuso semelhante a outros opioides, incluindo hidrocodona, hidromorfona, metadona, morfina, oxicodeona, oximorfona e tapentadol. FENTORA® está sujeito a abusos, vícios e possíveis desvios. Todos os pacientes tratados com opioides requerem monitoramento cuidadoso de sinais de abuso e dependência, uma vez que o uso de produtos analgésicos opioides traz risco de dependência, mesmo sob uso médico apropriado.

O abuso de drogas prescritas é caracterizado pelo uso não terapêutico intencional de um medicamento, mesmo uma vez, por seus efeitos psicológicos ou fisiológicos gratificantes. A toxicodependência é um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido de substâncias e inclui: um forte desejo de ingerir o medicamento, dificuldades em controlar seu uso, persistir no uso apesar das consequências prejudiciais, uma maior prioridade ao uso do medicamento do que para outras atividades e obrigações, aumento da tolerância e algumas vezes, abstinência física.

O comportamento abusivo é muito comum em pessoas com distúrbios relacionados ao uso de certos medicamentos. Os comportamentos mais comuns na busca exagerada por medicamentos de abuso incluem chamadas de emergência ou consultas perto do final do horário de expediente, recusa em submeter-se a exames, testes ou encaminhamento apropriados, repetição de "perda" de prescrições, adulteração de prescrições e relutância em fornecer registros médicos anteriores ou informações de contato para outros profissionais de saúde. Visita a vários prescritores para obter prescrições adicionais é um comportamento comum entre os toxicodependentes e as pessoas não tratadas que sofrem de dependências.

A preocupação com a obtenção de alívio da dor de forma adequada pode ser o comportamento de um paciente com um controle insatisfatório de sua dor.

O abuso e o vício são separados e distintos da dependência física e tolerância [veja a subseção de dependência abaixo]. Os médicos devem estar conscientes de que o vício pode não ser acompanhado de tolerância simultânea e sintomas de dependência física em todos os dependentes. Além disso, o abuso de opioides pode ocorrer na ausência de um verdadeiro vício.

Desvio ilícito

Desvio ilícito é caracterizado pela transferência de qualquer substância controlada legalmente prescrita a um indivíduo a outra pessoa para uso ilícito.

FENTORA®, como outros opioides, pode ser desviado para uso não médico em canais ilícitos de distribuição.

Conforme preconizado pela Portaria nº 344/1998, FENTORA® só poderá ser dispensado ao paciente mediante prescrição médica e notificação de receita. A quantidade deve estar restrita àquela prescrita não excedendo 30 dias de tratamento.

Riscos específicos do abuso de FENTORA®

FENTORA® é destinado apenas ao uso transmucosal oral (via bucal). O abuso de FENTORA® representa um risco de superdose e morte. Este risco é aumentado com o abuso simultâneo de FENTORA® com álcool e outros depressores do sistema nervoso central.

Tolerância e dependência física

Tanto a tolerância quanto a dependência física podem se desenvolver durante a terapia crônica com opioides. A tolerância é a necessidade de doses crescentes de opioides para manter uma resposta terapêutica, como a analgesia (na ausência de progressão da doença ou outros fatores externos). A tolerância pode ocorrer tanto para os efeitos desejados quanto indesejados dos medicamentos, e pode desenvolver-se a diferentes taxas para diferentes efeitos.

A dependência física resulta em sintomas de abstinência após descontinuação abrupta ou redução significativa da dose de um medicamento. A retirada também pode ser precipitada através da administração de fármacos com atividade antagonista aos opioides (por exemplo, naloxona, nalmeveno) analgésicos agonistas/antagonistas mistos (por exemplo, pentazocina, butorfanol, nalbufina) ou agonistas parciais (por exemplo, buprenorfina) devido à alta afinidade para os receptores opioides com atividade intrínseca relativamente baixa. Portanto, o uso concomitante de FENTORA® e esses fármacos podem parcialmente antagonizar o efeito analgésico da fentanila e induzir sintomas de abstinência em pacientes dependentes de opioides.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

A dependência física pode não ocorrer em um grau clinicamente significativo até depois de vários dias a semanas de uso contínuo com opioides.

Os bebês nascidos de mães fisicamente dependentes de opioides também serão fisicamente dependentes e podem apresentar dificuldades respiratórias e sinais de abstinência (ver seção de Fertilidade, gravidez e lactação abaixo).

Síndrome serotoninérgica com uso concomitante de drogas serotoninérgicas

Os casos de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, foram relatados durante o uso concomitante de FENTORA® com medicamentos serotoninérgicos. Os medicamentos serotoninérgicos incluem inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ATCs), triptanos, antagonistas dos receptores 5-HT₃, medicamentos que afetam o sistema neurotransmissor serotoninérgico (por exemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) e drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo os inibidores da MAO, tanto aqueles destinados a tratar distúrbios psiquiátricos como linezolida e azul de metileno por via intravenosa). Isso pode ocorrer dentro da faixa de dosagem recomendada.

Recomenda-se precaução quando FENTORA® é co-administrado com estes medicamentos.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia), aberrações neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, incoordenação, rigidez) e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia). O início dos sintomas geralmente ocorre dentro de várias horas até alguns dias de uso concomitante, mas pode ocorrer depois disso. Interrompa FENTORA® na suspeita da síndrome serotoninérgica.

Insuficiência adrenal

Casos de insuficiência adrenal foram relatados com uso de opioides, com maior frequência após mais de um mês de uso. A insuficiência adrenal pode incluir sintomas e sinais não específicos, como náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tonturas e baixa pressão arterial. Se a insuficiência adrenal for suspeita, confirme o diagnóstico o mais rápido possível. Se a insuficiência adrenal for diagnosticada, é recomendado o tratamento com doses de reposição fisiológica de corticosteroides. O paciente deve ter o tratamento com opioides descontinuado para permitir que a função adrenal se recupere, continuando o tratamento com corticosteroides até que a função adrenal se normalize. Outros opioides podem ser testados, pois alguns casos relataram o uso de um opioide diferente sem recorrência de insuficiência adrenal. A informação disponível não identifica nenhum fármaco opioide particular como sendo mais provável associado à insuficiência adrenal.

Hipotensão grave

FENTORA® pode causar hipotensão grave, incluindo hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais. Existe um risco aumentado em pacientes cuja capacidade de manter a pressão arterial já foi comprometida por um volume sanguíneo reduzido ou administração concomitante de certos fármacos depressores do SNC (por exemplo, fenotiazinas ou anestésicos gerais) (ver Seção 6, Interações medicamentosas). Monitore estes pacientes para detectar sinais de hipotensão após o início ou titulação da dose de FENTORA®. Evite o uso de FENTORA® em pacientes com choque circulatório, pois este medicamento pode causar vasodilatação, a qual pode reduzir ainda mais o débito cardíaco e a pressão arterial.

Riscos de uso em pacientes com aumento da pressão intracraniana, tumores cerebrais, lesões na cabeça ou consciência debilitada

FENTORA® deve ser administrado com extrema cautela em pacientes que possam ser particularmente suscetíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO₂, como aqueles com evidência de aumento da pressão intracraniana ou consciência debilitada. Neste perfil de pacientes, FENTORA® pode reduzir o volume respiratório e a retenção de CO₂ resultante pode aumentar ainda mais a pressão intracraniana.

Pacientes suscetíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO₂, incluindo pacientes com uso concomitante de fármacos depressores do SNC, devem ser monitorados quanto a sinais de sedação, apneia e depressão respiratória.

Os pacientes e cuidadores devem ser instruídos para parar imediatamente a terapia e entrar em contato com o médico quando há evidências de sinais de depressão respiratória associados à FENTORA®.

Os opioides também podem atrapalhar o curso clínico em pacientes com lesão na cabeça. Evite o uso de FENTORA® em pacientes com comprometimento da consciência ou coma.

Hiperalgisia

Tal como ocorre com outros opioides, pode haver hiperalgisia, situação na qual não haverá resposta a um futuro aumento de dose de FENTORA®, particularmente em altas dosagens. Pode ser necessária uma redução na dose de FENTORA® ou mudança na medicação opioide crônica.

Riscos de uso em pacientes com condições gastrointestinais

FENTORA® está contraindicado em pacientes com obstrução gastrointestinal conhecida ou suspeita, incluindo fleo paralítico. Monitore os pacientes com sinais e sintomas de hipomotilidade gastrointestinal ou constipação.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

A fentanila presente na composição de FENTORA[®] pode causar espasmos do esfíncter de Oddi. Os opioides podem causar aumentos na amilase sérica. Monitorar os pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda para observar uma possível piora nos sintomas.

Aumento do risco de convulsões em pacientes com transtornos convulsivos

A fentanila presente na composição de FENTORA[®] pode aumentar a frequência de convulsões em pacientes com transtornos convulsivos e pode aumentar o risco de convulsões que ocorrem em outros contextos clínicos associados a esta patologia. Monitore os pacientes com história de distúrbios convulsivos para o controle de crises agravadas durante a terapia com FENTORA[®].

Presença de doença cardíaca

A fentanila pode produzir bradicardia.

Portanto, use FENTORA[®] com precaução em pacientes com bradiarritmias anteriores ou pré-existentes.

Insuficiência hepática ou renal

FENTORA[®] deve ser administrado com precaução a pacientes com insuficiência hepática ou renal. O impacto da insuficiência hepática e/ou renal na farmacocinética do medicamento não foi avaliado; no entanto, quando administrado por via intravenosa, a depuração da fentanila mostrou-se alterada na insuficiência hepática e renal devido a alterações na depuração metabólica e nas proteínas plasmáticas. Assim, a insuficiência hepática e renal podem aumentar a biodisponibilidade da fentanila e diminuir a sua depuração sistêmica, o que pode levar a efeitos opioides aumentados e prolongados. Portanto, deve-se ter cuidado especial durante o processo de titulação em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Reações no local de aplicação

As reações no local de aplicação ocorreram em 10% dos pacientes em ensaios clínicos e variaram de parestesia a ulceração e sangramento.

Inibidores da monoaminoxidase (MAO)

FENTORA[®] não é recomendado para uso em pacientes que receberam inibidores da MAO dentro de 14 dias, pois a potencialização imprevisível e grave por inibidores de MAO foi relatada com analgésicos opioides.

Dieta com controle de sódio

Cada comprimido de FENTORA[®] 100 mcg contém 10 mg de sódio. Cada comprimido de FENTORA[®] 200, 400, 600 e 800 mcg contém 20 mg de sódio. Tal fato deve ser levado em consideração para pacientes em dieta com controle de sódio.

Anafilaxia e Hipersensibilidade

Hipersensibilidade e anafilaxia foram relatadas em associação com o uso de fentanila (vide seção “9. Reações Adversas”).

Pacientes pediátricos

O uso de FENTORA[®] por crianças com idade inferior a 18 anos não é recomendado devido à ausência de dados de segurança e eficácia nesta população.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de fentanila por mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide seção “3. Características Farmacológicas”). O risco potencial para humanos é desconhecido. FENTORA[®] não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que claramente necessário.

Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Síndrome de abstinência neonatal

Após tratamento de longo prazo durante a gravidez, a fentanila pode causar sintomas de abstinência no recém-nascido, podendo ser de risco à vida caso não seja reconhecida e tratada, requerendo gerenciamento de acordo com protocolos desenvolvidos por especialistas neonatais. Caso o uso por período prolongado seja necessário por grávidas, a paciente deve ser orientada sobre o risco de síndrome de abstinência neonatal, e deve ser garantida a disponibilidade de tratamento apropriado.

É aconselhável não utilizar fentanila durante o parto, incluindo cesárea, pois a fentanila atravessa a placenta e pode causar depressão respiratória no feto. Caso FENTORA[®] seja administrado, o antídoto deve estar prontamente disponível para administração no recém-nascido.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Amamentação

A fentanila é excretada para o leite materno, podendo causar sedação e depressão respiratória no lactente. Fentanila não deve ser usada por mulheres que estejam amamentando, e a amamentação não deve ser reiniciada até ao menos 6 dias após a última administração de fentanila.

Fertilidade

Num estudo de fertilidade, ratas fêmeas receberam doses de até 300 mcg/kg de fentanila pela via subcutânea durante 14 dias antes do acasalamento com machos não tratados. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade das fêmeas. A exposição sistêmica na dose de 300 mcg/kg resulta em exposição no animal 8,6 vezes maior do que a exposição de uma única dose de 800 mcg de FENTORA® em humanos, por episódio de dor, com base em uma comparação de área sob a curva (AUC).

Ratos machos receberam doses de até 300 mcg/kg de fentanila pela via subcutânea durante 28 dias antes do acasalamento com fêmeas não tratadas. A 300 mcg/kg foram observados efeitos adversos nos parâmetros espermáticos, que afetaram a fertilidade. Esses efeitos incluíram porcentagem reduzida de espermatozoides móveis, diminuição das concentrações de espermatozoides e aumento da porcentagem de espermatozoides anormais. A dose em machos em que não foi observado nenhum efeito sobre a fertilidade foi de 100 mcg/kg, que resulta em exposição no animal 5,7 vezes maior que uma única dose de 800 mcg de FENTORA® em humanos por episódio de dor do tipo breakthrough, com base em uma comparação de área sob a curva (AUC).

A fentanila demonstrou ser prejudicial à fertilidade em ratos, em doses de 30 mcg/kg intravenosas e 160 mcg/kg subcutâneas. A conversão para o equivalente em doses administradas em humanos indica que estes achados estão no intervalo da dose recomendada de FENTORA®.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos da fentanila na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, analgésicos opioides afetam a capacidade mental e/ou física necessária para a realização de atividades potencialmente perigosas (dirigir ou operar máquinas). Os pacientes devem ser orientados a não dirigir ou operar máquinas caso apresentem sonolência, tontura ou distúrbio visual durante o tratamento com FENTORA®, e não devem dirigir ou operar máquinas até que conheçam a sua reação ao tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes que afetam a atividade de CYP3A4

A fentanila é metabolizada principalmente pelo sistema da isoenzima humana citocromo P450 3A4 (CYP3A4); sendo assim, interações potenciais podem ocorrer quando FENTORA® (citrato de fentanila) é administrado concomitantemente com medicamentos que afetam a atividade da CYP3A4. A administração concomitante com medicamentos que induzem a atividade da CYP3A4 pode reduzir a eficácia de FENTORA®. A administração concomitante de FENTORA® com inibidores potentes da CYP3A4 (tais como ritonavir, cetoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir), ou inibidores moderados da CYP3A4 (tais como amprenavir, aprepitanto, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, suco de toranja e verapamil) pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de fentanila, que potencialmente pode causar reações adversas graves, incluindo depressão respiratória fatal. Pacientes em tratamento com FENTORA® concomitantemente com inibidores potentes ou moderados da CYP3A4 devem ser cuidadosamente monitorados por período prolongado. O aumento de dose deve ser realizado com cautela.

Benzodiazepínicos e outros depressores do sistema nervoso central (incluindo álcool)

O uso concomitante de opioides com benzodiazepínicos ou outros depressores do sistema nervoso central, sedativos ou hipnóticos, anestesia geral, fenotiazinas, tranquilizantes, relaxantes da musculatura esquelética, anti-histamínicos sedativos e álcool pode intensificar os efeitos depressivos, incluindo depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e reações fatais (vide seção "5. Advertências e Precauções"). Deve ser considerado ajuste de dose conforme apropriado.

Inibidores da monoaminoxidase

FENTORA® não é recomendado para uso por pacientes que tenham recebido inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) nos últimos 14 dias, devido ao fato de potencialização severa e imprevisível dos inibidores da MAO terem sido relatados com analgésicos opioides.

Opioides agonistas/antagonistas parciais

O uso concomitante de agonistas/antagonistas opioides parciais (tais como buprenorfina, nalbufina, pentazocina) não é recomendado. Tais agentes tem alta afinidade com receptores opioides com relativamente baixa atividade intrínseca; sendo assim, antagonizam parcialmente o efeito analgésico da fentanila, podendo induzir sintomas de abstinência em pacientes dependentes de opioides.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Medicamentos serotoninérgicos

A administração concomitante de fentanila com agentes serotoninérgicos, tais como Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRSs), Inibidores da Recaptura de Serotonina e Noradrenalina (ISRSNs) ou Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, condição de potencial risco à vida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FENTORA® (citrato de fentanila) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: os comprimidos de FENTORA® apresentam cor branca, são redondos, chatos, chanfrados, com “C” gravado em uma das faces e “1”, “2”, “4”, “6” ou “8” na outra face, de acordo com a concentração de FENTORA® (100, 200, 400, 600 ou 800 mcg, respectivamente).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com FENTORA® (citrato de fentanila) deve ser iniciado e mantido sob a orientação e supervisão de médico experiente no gerenciamento de terapia opioide em pacientes com câncer. Os médicos devem ter em mente o potencial de abuso de fentanila. Os pacientes devem ser orientados a não utilizar duas diferentes formulações com fentanila concomitantemente para o tratamento de dor episódica, e descartar qualquer quantidade residual do medicamento contendo fentanila previamente prescrito para dor episódica ao iniciar o tratamento com FENTORA®. O número de diferentes concentrações de FENTORA® disponíveis para o paciente a qualquer momento deve ser limitado a uma única dosagem para prevenir possível confusão e potencial de superdosagem.

Posologia

Titulação de dose

A dose de FENTORA® deve ser individualmente titulada para dose “efetiva” que forneça analgesia adequada e minimize reações adversas. Em estudos clínicos a dose efetiva de FENTORA® para dor episódica do tipo breakthrough não foi previsível a partir da dose de manutenção diária de opioide. A dose efetiva é determinada subjetivamente para cada paciente na concentração em que o alívio da dor é suficiente sem a necessidade de uma dose adicional de FENTORA® e sem eventos adversos intoleráveis.

FENTORA® é uma medicação de resgate e deve ser usada somente quando a dor do tipo breakthrough começar.

Titulação de dose em pacientes cuja dor do tipo breakthrough não era tratada com outros medicamentos contendo fentanila

A dose inicial de FENTORA® deve ser 100 mcg, e deve ser progressivamente titulada conforme necessário considerando as concentrações disponíveis (100, 200, 400, 600 e 800 mcg).

Titulação de dose em pacientes cuja dor do tipo breakthrough era tratada com outros medicamentos contendo fentanila

Devido aos diferentes perfis de absorção a troca não deve ser realizada considerando razão 1:1. Caso a troca seja de medicamento contendo fentanila de administração oral, deve ser realizada titulação de dose de FENTORA® independente, já que a biodisponibilidade dos medicamentos difere significativamente. No entanto, para os pacientes utilizando outros medicamentos de liberação transmucosal imediata de fentanila pode ser considerada dose inicial superior a 100 mcg, dependendo da dose anterior do medicamento de liberação transmucosal imediata de fentanila.

Método de titulação

a. A partir de uma dose inicial, acompanhe de perto os pacientes e altere a concentração da dose até que o paciente atinja a dose que promova analgesia adequada com efeitos adversos toleráveis. Os pacientes devem registrar seu uso de FENTORA® em vários episódios de dor do tipo breakthrough e discutir a resposta alcançada com seu médico para determinar se um ajuste de dose é necessário, inclusive quando houver substituição de múltiplos comprimidos de uma concentração menor por um único comprimido de concentração maior.

b. Os pacientes cuja dose inicial é de 100 mcg e que precisam ser titulados para uma dose mais alta, podem ser instruídos a usar dois comprimidos de 100 mcg (um em cada lado da boca na cavidade bucal) no próximo episódio de dor do tipo breakthrough. Caso esta dosagem não seja bem sucedida, o paciente pode ser instruído a colocar dois comprimidos de 100 mcg em cada lado da boca na cavidade bucal (total de quatro comprimidos de 100 mcg). O paciente em processo de titulação de dose pode utilizar múltiplos do



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

comprimido de FENTORA[®] de 200 mcg para doses acima de 400 mcg (600 mcg e 800 mcg). Nota: Não use mais de 4 comprimidos simultaneamente.

c. Nos casos em que o episódio de dor do tipo breakthrough não é aliviado após 30 minutos da administração de FENTORA[®], os pacientes podem administrar SOMENTE UMA dose adicional desde que seja na mesma concentração para este episódio de dor. Assim, os pacientes podem administrar, no máximo, duas doses de FENTORA[®] para qualquer episódio de dor do tipo breakthrough. Durante a titulação, uma dose de FENTORA[®] pode incluir administração de 1 a 4 comprimidos com a mesma concentração (100 mcg ou 200 mcg).

d. Os pacientes devem esperar pelo menos 4 horas antes de tratar outro episódio de dor do tipo breakthrough com FENTORA[®]. Para reduzir o risco de superdose durante a titulação, os pacientes devem ter FENTORA[®] disponível em apenas uma concentração.

e. Os pacientes devem aguardar pelo menos 4 horas antes de tratar um novo episódio de dor do tipo breakthrough com FENTORA[®]; o intervalo de 4 horas inicia-se quando o paciente utiliza o primeiro comprimido de FENTORA[®] para um episódio de dor do tipo breakthrough em curso, durante a titulação.

f. Os pacientes devem ser orientados a usar todos os comprimidos de FENTORA[®] de uma mesma concentração antes de FENTORA[®] ser prescrito em outra dose. Caso não seja prático, qualquer apresentação de FENTORA[®] não utilizada deve ser descartada com segurança em estabelecimentos de saúde responsáveis pelo descarte adequado de medicamentos. Elimine todos os comprimidos de FENTORA[®] não utilizados.

Terapia de manutenção

a. Uma vez titulada uma dose eficaz, os pacientes geralmente devem usar apenas um comprimido de FENTORA[®] na concentração determinada por episódio de dor do tipo breakthrough.

b. Os pacientes devem esperar pelo menos 4 horas antes de tratar outro episódio de dor com FENTORA[®].

c. Em situações excepcionais em que o episódio de dor do tipo breakthrough não é aliviado após 30 minutos, os pacientes podem administrar apenas uma dose adicional na mesma concentração utilizada para este episódio. Nestes casos, os pacientes devem esperar pelo menos 4 horas antes de tratar outro episódio de dor com FENTORA[®], contando a partir do momento da administração da dose adicional.

d. O ajuste de dose de FENTORA[®] pode ser necessário em alguns pacientes. Geralmente, a dose de FENTORA[®] deve ser aumentada apenas quando uma única administração da dose atual não consegue tratar adequadamente o episódio de dor do tipo breakthrough por vários episódios consecutivos.

e. Se o paciente experimentar mais que quatro episódios de dor por dia, a dose do opioide utilizado no tratamento da dor persistente (crônica) deve ser avaliada.

f. Uma vez que a dose eficaz é determinada no esquema de titulação descrito acima, uma via de administração alternativa é a sublingual (colocando o comprimido orodispersível sob a língua)

Ajuste de dose

A dose efetiva de FENTORA[®] deve ser reajustada quando o paciente requer mais de um comprimido para o tratamento de um mesmo episódio de dor do tipo breakthrough por diversos episódios consecutivos. Para reajuste de dose da terapia de manutenção os mesmos princípios de titulação de dose são aplicáveis (vide acima).

O ajuste de dose da terapia opioide de manutenção para dor persistente pode ser necessário caso o paciente consistentemente apresente mais de quatro episódios de dor em intervalo de 24 horas.

Descontinuação do tratamento

O tratamento com FENTORA[®] deve ser imediatamente descontinuado caso o paciente não apresente mais episódios de dor do tipo breakthrough. O tratamento opioide de manutenção para o quadro de dor persistente deve ser mantido conforme prescrição.

Caso seja necessária a descontinuação de toda terapia opioide, o paciente deve ser apropriadamente “desmamado” da terapia opioide de manutenção, sob a supervisão de um médico, e deve ser rigorosamente monitorado a fim de gerenciar o risco de efeitos de abstinência.

Insuficiência hepática ou renal

FENTORA[®] deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou renal (vide seção “4. Advertências e Precauções”).

Pacientes com xerostomia

Pacientes com xerostomia são instruídos a ingerir água para umedecer a cavidade bucal antes da administração de FENTORA[®]. Caso esta recomendação não resulte em efervescência adequada, pode ser necessária a substituição do medicamento.

Pacientes idosos (idade superior a 65 anos)

Em estudos clínicos, os pacientes com idade superior a 65 anos tenderam a obter titulação de dose com dose efetiva inferior do que pacientes mais jovens. É recomendável maior cautela durante o período de titulação da dose de FENTORA[®] em pacientes idosos.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

População pediátrica

A segurança e eficácia de FENTORA® em crianças com idade entre 0 e 18 anos não foram estabelecidas. Dados para esta população não estão disponíveis.

Modo de administração

O comprimido de FENTORA® utiliza reação efervescente, uma vez exposto à umidade, para liberar a dose de fentanila. Sendo assim, os pacientes devem ser instruídos a não abrir o blister até que estejam prontos para posicionar o comprimido na cavidade bucal.

Abrindo o blister

Uma unidade com o comprimido deve ser separada do restante do blister dobrando e destacando nas linhas perfuradas.

Puxe a lâmina da unidade que foi separada do blister, a qual contém um comprimido de FENTORA®.

Os pacientes devem ser instruídos a NÃO tentar empurrar o comprimido através do blister, já que isso pode danificar o comprimido. O comprimido não deve ser guardado depois de removido do blister, já que a integridade do blister não pode ser garantida e pode ocorrer exposição acidental ao mesmo.

Os pacientes devem ser orientados a não tentar triturar ou partir o comprimido.

Administração do comprimido

Uma vez que o comprimido de FENTORA® tenha sido removido da unidade do blister, o paciente deve colocá-lo imediatamente na cavidade bucal (acima do molar entre a bochecha superior e a gengiva) ou colocar o comprimido de FENTORA® embaixo da língua, na parte de baixo da boca.

O comprimido de FENTORA® não deve ser mordido, mastigado, partido, esmagado ou deglutido, já que isso resulta em concentrações plasmáticas inferiores do que quando utilizado conforme prescrito.

O comprimido de FENTORA® deve ser colocado e mantido na cavidade bucal ou embaixo da língua (veja a seção 3. “Propriedades Farmacológicas”) até que seja desintegrado, o que leva, aproximadamente, 14-25 minutos.

Após 30 minutos, caso ainda haja algum resíduo do comprimido de FENTORA®, pode ser deglutido com um copo de água.

O tempo necessário para completa desintegração do comprimido após administração bucal não parece afetar a exposição sistêmica inicial à fentanila.

Os pacientes não devem consumir nenhum alimento ou bebida enquanto o comprimido estiver na cavidade bucal.

É recomendado que os pacientes alternem os lados da boca quando doses subsequentes de FENTORA® são administradas na cavidade bucal.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Reações adversas típicas dos opioides podem ocorrer durante o tratamento com FENTORA® (citrato de fentanila). As reações adversas mais graves são depressão respiratória (potencialmente levando a apneia ou parada respiratória), depressão circulatória, hipotensão e choque, e todos os pacientes devem ser rigorosamente monitorados para tais reações adversas.

Os estudos clínicos de FENTORA® foram desenhados para avaliação da segurança e eficácia no tratamento de dor episódica do tipo breakthrough, e todos os pacientes estavam em tratamento concomitante com opioides, tais como morfina de liberação prolongada ou fentanila transdérmica, para o quadro de dor persistente. Sendo assim, não é possível separar as reações adversas relacionadas exclusivamente a FENTORA®.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas listadas abaixo foram relatadas para FENTORA® e/ou outros medicamentos contendo fentanila durante os estudos clínicos e no período pós-comercialização. As reações adversas estão listadas de acordo com o termo preferido do MedDRA

**TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.**

de acordo com a Classificação por Sistema Corpóreo (SOC) e frequência, de acordo com as seguintes convenções: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); desconhecida (frequência não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

SOC	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Desconhecida
Infecções e infestações		Candidíase oral	Faringite	Pústula oral	
Distúrbios do sangue e sistema linfático		Anemia, neutropenia	Trombocitopenia		
Distúrbios do sistema imunológico				Hipersensibilidade	
Distúrbios endócrinos				Hipogonadismo	Insuficiência adrenal, deficiência androgênica
Distúrbios do metabolismo e nutricionais		Anorexia			
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, ansiedade, estado de confusão, insônia	Estado eufórico, nervosismo, alucinação, alucinação visual, alterações do estado mental, dependência (vício), desorientação		
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura, cefaleia	Disgeusia, sonolência, letargia, tremor, sedação, hipoestesia, enxaqueca	Nível deprimido de consciência, distúrbio de atenção, distúrbio de equilíbrio, disartria	Distúrbio cognitivo, disfunção motora	Perda de consciência, convulsão
Distúrbios oculares			Distúrbio visual, hiperemia ocular, visão turva, acuidade visual reduzida	Sensação ocular anormal, fotopsia	
Distúrbios auditivos e do labirinto			Vertigem, <i>tinnitus</i> , desconforto auditivo		
Distúrbios cardíacos		Taquicardia	Bradycardia		
Distúrbios vasculares		Hipotensão, hipertensão	Rubor, ondas de calor		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Dispneia, dor faringolaríngea	Depressão respiratória, síndrome de apneia do sono		Parada respiratória

**TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.**

SOC	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Desconhecida
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, vômito	Constipação, estomatite, xerostomia, diarreia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, desconforto estomacal, dispepsia, dor no dente, pirose	Íleo, ulceração na boca, hipoestesia oral, desconforto oral, descoloração da mucosa oral, distúrbio do tecido mole oral, glossodinia, bolhas na língua, dor gengival, ulceração na língua, distúrbio da língua, esofagite, lábios rachados, distúrbio dentário	Bolhas na mucosa oral, lábios secos	
Distúrbios hepatobiliares			Dilatação biliar		
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Prurido, hiperidrose, <i>rash</i>	Sudorese fria, inchaço facial, prurido generalizado, alopecia	Onicorréxia	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		Mialgia, dor nas costas	Espasmos musculares, fraqueza muscular		
Distúrbios renais e urinários			Retenção urinária		
Distúrbios gerais e no local de administração	Reações no local de administração incluindo sangramento, dor, ulceração, irritação, parestesia, anestesia, eritema, edema, inchaço e vesículas	Edema periférico, fadiga, astenia, síndrome de abstinência, calafrios	Indisposição, lentidão, desconforto no peito, sensação anormal, sede, sensação de frio, sensação de calor		Pirexia, síndrome de abstinência neonatal
Investigações Físicas e Laboratoriais		Perda de peso	Redução da contagem plaquetária, redução da frequência cardíaca, redução do hematócrito, redução de hemoglobina		
Injúria, intoxicação e complicações		Queda			

Descrição de reações adversas selecionadas

Podem ser desenvolvidas tolerância e dependência física e/ou psicológica após repetidas administrações de opioides tais como a fentanila.

Sintomas de abstinência de opioides tais como náusea, vômito, diarreia, ansiedade, calafrios, tremor e sudorese foram observados com a fentanila.

Perda de consciência e parada respiratória foram observados em contexto de overdose.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Reações de hipersensibilidade foram relatadas no período pós-comercialização, incluindo *rash*, eritema, edema facial e labial, e urticária.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa..

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem de fentanila são semelhantes em natureza àqueles da fentanila intravenosa e outros opioides, e são extensões de suas ações farmacológicas, com os efeitos graves mais significativos sendo estado mental alterado, perda de consciência, hipotensão, depressão respiratória, dificuldade respiratória e falência respiratória, que resultou em morte.

A conduta imediata da superdosagem por opioide inclui a remoção do comprimido de FENTORA® (citrate de fentanila) da cavidade bucal, caso ainda esteja na cavidade bucal, garantir a desobstrução da via respiratória, estimulação física e verbal do paciente, avaliação do nível de consciência, estado de ventilação e circulação e ventilação assistida (suporte à ventilação), se aplicável.

Para o tratamento de superdosagem (ingestão acidental) em indivíduo não tratado com opioides, deve ser estabelecido acesso intravenoso e deve ser administrada naloxona (ou outro antagonista opioide), conforme clinicamente indicado. A duração da depressão respiratória após superdosagem pode ser mais prolongada do que os efeitos da ação do antagonista opioide (por exemplo, a meia-vida da naloxona varia entre 30 e 81 minutos), portanto, podem ser necessárias múltiplas administrações. Verifique a bula do antagonista opioide específico para detalhes sobre a sua administração e uso.

Para o tratamento de superdosagem de pacientes em tratamento opioide, deve ser estabelecido acesso intravenoso. A utilização criteriosa de naloxona ou outro antagonista opioide pode ser apropriada em alguns casos, mas está associada ao risco de causar síndrome de abstinência aguda.

Apesar de não ter sido observada rigidez muscular com interferência na respiração durante o uso de FENTORA®, esta condição pode ocorrer durante o tratamento com fentanila e outros opioides. Caso ocorra, deve ser gerenciada através do uso de ventilação assistida, antagonista opioide e, como alternativa final, agente bloqueador neuromuscular.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.5573.0048

Farm. Resp.: Carolina Mantovani Gomes Forti CRF-SP n°: 34.304

Fabricado por:

Anesta LLC

Utah - Estados Unidos da América

Importado por:

Teva Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1° Andar

São Paulo - SP

CNPJ n° 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de CIMA LABS, INC.

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

www.tevabrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/12/2018.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.





Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2021	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP / VPS	Comprimidos de 100mg e 200mg, embalagens com 4 ou 28 comprimidos. Comprimidos de 400mg, 600mg e 800mg embalagens com 28 comprimidos.