

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BREAKYL 200 microgrammi, film buccale
BREAKYL 400 microgrammi, film buccale
BREAKYL 600 microgrammi, film buccale
BREAKYL 800 microgrammi, film buccale
BREAKYL 1200 microgrammi, film buccale
BREAKYL Start 200, 400, 600, 800 microgrammi, film buccale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Breakyl 200 microgrammi, film buccale
Un film buccale contiene: 200 microgrammi di fentanil (come fentanil citrato),

Breakyl 400 microgrammi, film buccale
Un film buccale contiene: 400 microgrammi di fentanil (come fentanil citrato),

Breakyl 600 microgrammi, film buccale
Un film buccale contiene: 600 microgrammi di fentanil (come fentanil citrato),

Breakyl 800 microgrammi, film buccale
Un film buccale contiene: 800 microgrammi di fentanil (come fentanil citrato), o

Breakyl 1200 microgrammi, film buccale
Un film buccale contiene: 1200 microgrammi di fentanil (come fentanil citrato).

Eccipienti con effetti noti:

Eccipienti	200 µg	400 µg	600 µg	800 µg	1200 µg
propilenglicole (E1520) (mg)	0,17	0,35	0,52	0,70	1,04
sodio benzoato (E211) (mg)	0,11	0,23	0,34	0,46	0,69
paraidrossibenzoato di metile (E218) (mg)	0,12	0,24	0,36	0,48	0,71
paraidrossibenzoato di propile (E216) (mg)	0,03	0,06	0,09	0,12	0,18

Per un elenco completo degli eccipienti, consultare la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Film buccale

Breakyl è un film buccale solubile, rettangolare, piatto, flessibile con un lato rosa e uno bianco che consente il rilascio di fentanil direttamente nella circolazione sanguigna. Il lato rosa contiene il principio attivo fentanil. Il lato bianco riduce al minimo il rilascio di fentanil nella saliva e la sua conseguente deglutizione.

Il grafico seguente mostra i formati dei dosaggi di Breakyl disponibili:



200

Microgrammi
0,78 cm²



400

microgrammi
1,56 cm²



600

microgrammi
2,34 cm²



800

microgrammi
3,11 cm²



1200

microgrammi
4,67 cm²

(Le dimensioni probabilmente non sono corrette se il testo è visualizzato elettronicamente.)

Ogni film buccale è sigillato singolarmente in una bustina a prova di bambino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Breakyl è indicato per il trattamento del Dolore Episodico Intenso (DEI) negli adulti affetti da neoplasia già sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è un'esacerbazione transitoria del dolore che si aggiunge a un dolore di base persistente altrimenti controllato.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi sono coloro che assumono almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico l'ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose ad analoga attività analgesica di un altro oppioide per una settimana o per un intervallo più prolungato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e proseguito sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della terapia con oppioidi in pazienti oncologici. Al fine di minimizzare i rischi di effetti indesiderati correlati agli oppioidi e per identificare la dose "efficace", è essenziale che i pazienti siano monitorati da professionisti medici durante il processo di titolazione.

Poiché non è possibile prevedere la dose corretta di Breakyl per il dolore episodico intenso da neoplasia partendo dalla dose giornaliera di mantenimento degli oppioidi o da altri medicinali per tale dolore, è necessario stabilirla tramite la titolazione della dose.

Titolazione della dose

Prima che i pazienti inizino la titolazione con Breakyl, il dolore persistente di base deve essere controllato da una terapia di mantenimento con oppioidi. Nel caso i pazienti soffrano di più di quattro episodi di DEI al giorno, è necessario considerare l'aumento della dose di mantenimento di oppioidi prima di iniziare il processo di titolazione con Breakyl.

Titolazione in pazienti in trattamento con altri prodotti contenenti fentanil

A causa dei diversi profili di assorbimento, il passaggio non deve essere eseguito con un rapporto di 1:1. Se si passa a Breakyl da un altro prodotto orale con fentanil citrato, è necessaria la titolazione indipendente della dose con Breakyl poiché la biodisponibilità differisce in modo significativo fra i due prodotti (consultare il grafico alla sezione 5.2).

Dose iniziale:

La dose iniziale di Breakyl deve essere di 200 microgrammi, aumentando la titolazione secondo necessità utilizzando la gamma di dosaggi disponibili (200, 400, 600, 800, 1200 microgrammi). Il processo di titolazione deve essere monitorato attentamente finché non si ottiene la dose che fornisce adeguata

analgesia dopo una singola dose per episodio di DEI con effetti indesiderabili accettabili. Tale dose viene definita dose efficace. Tra le dosi di Breakyl devono intercorrere almeno 4 ore.

Sono disponibili due formati di Breakyl per la titolazione della dose:

Breakyl Start, contenente un film buccale di 200, 400, 600 e 800 microgrammi ciascuna

e

Breakyl 200 microgrammi, film buccale.

Con Breakyl 200 microgrammi, si possono raggiungere dosi superiori applicando contemporaneamente più film buccali di Breakyl 200 microgrammi:

1 film buccale di Breakyl 200 è uguale a una dose di 200 microgrammi

2 film buccali orodispersibili di Breakyl 200 sono uguali a una dose di 400 microgrammi

3 film buccali orodispersibili di Breakyl 200 sono uguali a una dose di 600 microgrammi

4 film buccali orodispersibili di Breakyl 200 sono uguali a una dose di 800 microgrammi

Qualora il dosaggio più alto di Breakyl Start (800 microgrammi) o dell'associazione di 4 film buccali orodispersibili di Breakyl 200 (800 microgrammi) non sia sufficiente per alleviare il dolore, può essere indicato Breakyl 1200. Si tratta del dosaggio più alto disponibile di Breakyl.

Se si è ottenuto un adeguato sollievo dal dolore dall'applicazione di un particolare dosaggio, i successivi episodi di DEI devono essere trattati utilizzando la dose di Breakyl identificata.

Se *non* si ottiene adeguato sollievo dal dolore entro 30 minuti dall'applicazione di una particolare dose di Breakyl e il paziente ha tollerato la dose, questi deve trattare il successivo episodio di DEI utilizzando la successiva dose di Breakyl più alta.

Se *non* si ottiene un adeguato sollievo dal dolore entro 30 minuti dall'applicazione del film buccale di Breakyl di 1200 microgrammi (la più alta dose disponibile), il paziente deve esaminare le opzioni di trattamento insieme al proprio medico. Durante la titolazione è consentito l'uso associato di dosi basse per ottenere la successiva dose più alta. L'uso associato di una dose totale che supera i 1200 microgrammi non è stato valutato in condizioni controllate.

Durante un episodio di DEI, se *non* si ottiene un adeguato sollievo dal dolore entro 30 minuti dall'applicazione di un film buccale di Breakyl, il paziente può utilizzare un farmaco di soccorso per il dolore episodico intenso, sotto indicazione del proprio medico. Tuttavia, i farmaci di soccorso a base di oppioidi non devono essere utilizzati quando sono stati notati effetti indesiderati intollerabili di Breakyl o segni di tossicità da oppioidi.

Titolazione della dose - per dettagli, vedere il testo precedente

Breakyl è disponibile in 5 formati di dosaggio;
200, 400, 600, 800 e 1200 µg

Inizio ⇒ La dose iniziale è 200 µg



Titolare la dose in modo incrementale utilizzando la successiva dose di Breakyl più alta finché il paziente non raggiunge la dose in grado di dare adeguata analgesia con effetti indesiderabili accettabili.



Sì

Se si ottiene un adeguato sollievo dal dolore, trattare i successivi episodi di DEI utilizzando la dose identificata.

No

Se non si ottiene un adeguato sollievo dal dolore entro 30 minuti dall'applicazione e il paziente ha tollerato la dose, utilizzare la successiva dose di Breakyl più alta per trattare il successivo episodio di DEI.

Tra le dosi di Breakyl devono intercorrere almeno 4 ore. Durante qualunque episodio di DEI, se non si ottiene alcun sollievo entro 30 minuti, il paziente può utilizzare un farmaco di soccorso secondo indicazioni.

Terapia di mantenimento

Una volta identificata una dose efficace, l'uso di Breakyl deve essere limitato a massimo quattro episodi di DEI al giorno, tra cui devono intercorrere almeno 4 ore. Breakyl deve essere utilizzato solo una volta per episodio.

Regolazione ulteriore della dose

La regolazione ulteriore della dose di Breakyl o dell'analgescico oppioide di mantenimento può essere necessaria in alcuni pazienti al fine di mantenere un adeguato sollievo dal dolore episodico intenso. L'aumento della dose di oppioidi di mantenimento utilizzata per il dolore persistente deve essere valutato in pazienti che soffrono di oltre quattro episodi di DEI al giorno per un periodo di oltre quattro giorni consecutivi. Se si aumenta la dose dell'oppioide ad azione prolungata, la dose di Breakyl per trattare il dolore episodico intenso deve essere riesaminata.

È fondamentale che qualsiasi ulteriore titolazione della dose di un analgesico qualsiasi sia monitorata da un medico.

Sospensione della terapia

L'uso di Breakyl deve essere immediatamente interrotto se il paziente non ha più episodi di dolore episodico intenso. Il trattamento per il dolore di base persistente deve essere mantenuto come da prescrizione.

Se è necessario sospendere il trattamento di tutta la terapia con oppioidi, il paziente deve essere seguito attentamente dal medico dato che è necessario attuare una graduale diminuzione della dose di oppioidi per evitare la possibilità di effetti di una brusca interruzione.

Modo di somministrazione

Il paziente deve:

- Aprire la bustina di Breakyl immediatamente prima del suo impiego come indicato nelle istruzioni stampate sulla bustina
- Utilizzare la lingua per inumidire l'interno della guancia o risciacquare la bocca con acqua per inumidire la parte in cui viene collocato Breakyl
- Con le dita asciutte, prendere il film buccale di Breakyl tra l'indice e il pollice con la parte rosa rivolta verso il pollice
- Posizionare il film buccale di Breakyl all'interno del cavo orale, in modo che la parte rosa aderisca al rivestimento interno della guancia
- Tenerla in posizione per minimo 5 secondi finché non aderisce saldamente; quindi deve essere visibile il lato bianco.

(Nota: l'ulteriore punto elenco si riferisce solo a Breakyl 200 microgrammi, film buccale)

- Quando si applica più di un film buccale di Breakyl contemporaneamente, assicurarsi che ciascun film buccale aderisca direttamente alla mucosa orale del paziente. Per evitare la sovrapposizione è possibile applicare i film buccali su entrambi i lati (destra e sinistra) della mucosa buccale.

Il film buccale di Breakyl deve restare in posizione dopo questo periodo. È possibile consumare liquidi dopo 5 minuti.

Il film buccale di Breakyl di solito si dissolve completamente entro 15-30 minuti dall'applicazione. In singoli casi la completa dissoluzione del prodotto può richiedere più di 30 minuti, ma questo non influisce sull'assorbimento del fentanil. È necessario avvertire il paziente che non deve manipolare il film buccale con la lingua o le dita e non deve assumere cibo finché la striscia non si è dissolta.

L'eventuale masticazione o deglutizione di un film buccale di Breakyl può determinare una riduzione delle concentrazioni di picco e della biodisponibilità rispetto al corretto uso (consultare la sezione 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Breakyl nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Uso nei pazienti anziani

È stato dimostrato che i pazienti anziani sono più sensibili agli effetti del fentanil se somministrato per via endovenosa rispetto alla popolazione più giovane. Nei pazienti anziani, l'eliminazione di fentanil è più lenta e l'emivita di eliminazione terminale è maggiore, il che può determinare un accumulo del principio attivo e un maggior rischio di effetti indesiderati. Pertanto la titolazione della dose deve essere affrontata con particolare attenzione. Tuttavia negli studi clinici, non vi era alcuna differenza nella dose titolata mediana di Breakyl in pazienti di età pari a 65 anni e oltre rispetto a quelli di età inferiore.

Uso in popolazioni di pazienti particolari

È necessario prestare particolare attenzione durante il processo di titolazione in pazienti con disfunzione renale o epatica.

I pazienti affetti da mucosite di grado 1 devono essere monitorati attentamente; occorre considerare la rititolazione della dose. Non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di Breakyl in pazienti affetti da mucosite più grave del grado 1.

Il film buccale non deve essere utilizzato se la bustina è stata danneggiata prima dell'apertura.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti (consultare la sezione 6.1).

Uso simultaneo di inibitori delle monoaminossidasi (MAO) o entro 2 settimane dall'interruzione dell'uso degli inibitori delle MAO (consultare anche la sezione 4.5).

Grave depressione respiratoria o gravi pneumopatie ostruttive.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi (consultare la sezione 4.1) poiché vi è un maggior rischio di depressione respiratoria.

Trattamento del dolore acuto diverso dal DEI (Breakthrough pain – Dolore Episodico Intenso).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere informati che Breakyl contiene un principio attivo in una quantità che potrebbe risultare letale per un bambino e pertanto tenere sempre Breakyl fuori dalla vista e dalla portata di bambini e di persone diverse dal paziente.

Al fine di ridurre al minimo i rischi di effetti indesiderati correlati agli oppioidi e di individuare la dose efficace, è indispensabile che i pazienti siano monitorati attentamente da un medico durante il processo di titolazione.

È importante che il trattamento con oppioidi a lunga durata d'azione, impiegato per trattare il dolore persistente del paziente, sia stato stabilizzato prima di iniziare la terapia con Breakyl.

Depressione respiratoria

Esiste il rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso di fentanil. È necessario porre particolare cautela durante la titolazione di Breakyl in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva non grave o altre patologie mediche che li predispongono a depressione respiratoria, poiché anche le dosi terapeutiche di Breakyl possono ulteriormente ridurre lo stimolo respiratorio fino all'insufficienza respiratoria.

Aumentata pressione endocranica

Breakyl deve essere somministrato solo con estrema cautela nei pazienti che possono essere particolarmente sensibili agli effetti intracranici endocranici di ritenzione di CO₂, ad esempio quelli che evidenziano un aumento della pressione endocranica o un'alterazione dello stato di coscienza. Gli oppioidi possono confondere il decorso clinico di un paziente con una trauma cranico e devono essere utilizzati solo se clinicamente giustificati.

Malattie cardiache

Il fentanil per via endovenosa può causare bradicardia. Pertanto, Breakyl deve essere utilizzato con cautela in pazienti con bradi aritmie preesistenti o storia di bradiaritmie.

Particolare considerazione deve essere data ai pazienti affetti da ipovolemia e ipotensione.

Compromissione epatica o renale

Inoltre Breakyl deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da insufficienza epatica o renale. L'impatto dell'insufficienza epatica o renale sulla farmacocinetica del medicinale non è stato valutato. Tuttavia, se somministrato per via endovenosa, è stato dimostrato che la clearance di fentanil viene alterata nelle patologie renali ed epatiche a causa delle alterazioni della clearance metabolica e delle proteine plasmatiche. Dopo la somministrazione di Breakyl, la funzione compromessa di fegato o reni può sia aumentare la biodisponibilità del fentanil sia ridurre la clearance sistemica, che potrebbe determinare un aumento e un prolungamento degli effetti con oppioidi. Pertanto, occorre usare particolare cautela durante il processo di titolazione nei pazienti affetti da patologia renale o epatica moderata o grave.

Sindrome serotoninergica

Si raccomanda cautela quando Breakyl viene somministrato congiuntamente a farmaci che agiscono sul sistema di neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninica potenzialmente fatale può svilupparsi in caso di uso congiunto con farmaci serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors, SNRI), oltre che con farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino-ossidasi [Monoamine Oxidase Inhibitors, IMAO]). Questo può accadere alle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es. iperreflessia, mancanza di coordinazione, rigidità), e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninergica, il trattamento con Breakyl deve essere interrotto.

Tolleranza, dipendenza

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi, quali fentanil, possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, è rara la dipendenza iatrogena in seguito a uso terapeutico degli oppioidi.

Gli atleti devono essere informati che il trattamento con fentanil potrebbe produrre un positivo nei test antidoping.

Breakyl contiene sodio benzoato, paraidrossibenzoato di metile, paraidrossibenzoato di propile e propilenglicole. Il sodio benzoato è lievemente irritante per la pelle, gli occhi e le membrane mucose. Il paraidrossibenzoato di metile e il paraidrossibenzoato di propile possono causare reazioni allergiche (eventualmente ritardate). Il propilenglicole può causare irritazioni cutanee.

I pazienti affetti da mucosite di grado 1 devono essere monitorati attentamente; occorre considerare la rititolazione della dose. Non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di Breakyl in pazienti affetti da mucosite più grave del grado 1 (consultare anche le sezioni 4.2 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Breakyl non deve essere utilizzato in pazienti che assumono o hanno assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) negli ultimi 14 giorni poiché è stato riferito il potenziamento grave e imprevedibile degli inibitori delle MAO con analgesici oppioidi (consultare la sezione 4.3).

Farmaci serotoninergici

La somministrazione congiunta di fentanil con un agente serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino-ossidasi (IMAO) (consultare la sezione 4.3), può aumentare il rischio di sindrome serotoninica, una condizione potenzialmente fatale.

Il fentanil è metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4 nella mucosa epatica e intestinale (consultare anche la sezione 5.2). Inibitori di CYP3A4 come

- antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina, telitromicina)
- antifungini azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo)
- alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir)
- bloccanti dei canali del calcio (ad es. diltiazem o verapamil)
- antiemetici (ad es. aprepitant o dronabinolo)
- antidepressivi (ad es. fluoxetina)
- antiacidi (ad es. cimetidina)

possono aumentare la biodisponibilità del fentanil deglutito e possono inoltre ridurre la sua clearance sistemica che può determinare un aumento o un prolungamento degli effetti degli oppioidi e può causare depressione respiratoria potenzialmente letale. Si potrebbero osservare effetti simili dopo ingestione concomitante di succo di pompelmo, noto inibitore del CYP3A4. Pertanto si consiglia attenzione se fentanil viene somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4. I pazienti che assumono Breakyl e

che iniziano la terapia con inibitori del CYP3A4 o aumentano la dose di tali inibitori devono essere attentamente monitorati per un periodo di tempo prolungato alla ricerca di segni di tossicità degli oppioidi.

L'uso concomitante di Breakyl con potenti induttori del CYP3A4 come

- barbiturici e altri sedativi (ad es. fenobarbital)
- antiepilettici (ad es. carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina)
- alcuni antivirali (ad es. efavirenz, nevirapina)
- agenti antinfiammatori o immunosoppressivi (ad es. glucocorticoidi)
- antidiabetici (ad es. pioglitazone)
- antibiotici per il trattamento della tubercolosi (ad es. rifabutina, rifampicina)
- sostanze psicotrope (ad es. modafinil)
- antidepressivi (ad es. erba di San Giovanni)

possono determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di fentanil, che potrebbero ridurre l'efficacia di Breakyl. I pazienti che assumono Breakyl che interrompono la terapia con induttori di CYP3A4 o riducono la dose di tali induttori devono essere monitorati alla ricerca di segni dell'aumento dell'attività, o della tossicità di Breakyl, e di conseguenza è necessario regolare la dose di Breakyl.

L'uso concomitante di altri sedativi del sistema nervoso centrale, compresi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici sedanti e alcool possono produrre ulteriori effetti depressivi.

Non è raccomandato l'uso concomitante di oppioidi parziali agonisti/antagonisti (es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Essi hanno un'alta affinità con i recettori oppioidi con relativamente bassa attività intrinseca e quindi antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti riguardanti l'uso di fentanil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (consultare la sezione 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Fentanil non deve essere usato in gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

In seguito al trattamento a lungo termine, fentanil può causare sintomi da astinenza nel neonato. Si consiglia di non utilizzare fentanil durante il travaglio e il parto (compreso il parto con taglio cesareo) poiché fentanil passa attraverso la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto. Se si somministra Breakyl, deve essere immediatamente disponibile un antidoto per il bambino.

Allattamento

Fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nei neonati allattati al seno. Fentanil non deve essere utilizzato da donne che allattano e l'allattamento non deve essere ripreso prima di almeno 5 giorni dall'ultima somministrazione di fentanil.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. In studi negli animali, la fertilità maschile e femminile è risultata diminuita a dosi sedative (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'utilizzo di macchinari

Non sono stati eseguiti studi degli effetti sulla capacità di guidare e sull'utilizzo di macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi possono compromettere la capacità mentale e/o fisica richiesta per eseguire attività potenzialmente pericolose (ad es. guidare un'auto o utilizzare un macchinario). È necessario informare i pazienti di non guidare o utilizzare macchinari se si prova sonnolenza, capogiri, visione offuscata o doppia durante l'assunzione di Breakyl.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Con l'uso di Breakyl sono da prevedersi i tipici effetti indesiderati degli oppioidi. Spesso questi cesseranno o si ridurranno di intensità con l'uso continuato del medicinale, poiché il paziente è titolato alla dose più idonea. Le reazioni avverse più gravi associate a tutti gli oppioidi, compreso Breakyl, sono depressione respiratoria (che conducono potenzialmente ad arresto respiratorio), depressione circolatoria, ipotensione e collasso, e tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Poiché gli studi clinici di Breakyl sono concepiti per valutare la sicurezza e l'efficacia nel trattamento di pazienti con dolore episodico intenso associato a neoplasia, tutti i pazienti hanno anche assunto oppioidi concomitanti, quali morfina a rilascio prolungato, ossicodone a rilascio prolungato e fentanil transdermico, per il loro dolore persistente. Quindi, non è possibile distinguere in modo chiaro solo gli effetti di Breakyl.

I dati relativi alle reazioni avverse qui presentati riflettono da un lato l'esperienza attuale con Breakyl per il dolore episodico intenso insieme a un oppiaceo concomitante per il dolore persistente. D'altro canto, gli eventi avversi registrati come molto rari sono stati precedentemente associati con il principio fentanil, ma non sono stati finora osservati durante gli studi clinici con Breakyl. Non vi è stato alcun tentativo di correggere per uso concomitante di altri oppioidi, durata della terapia con Breakyl, o sintomi correlati alla neoplasia.

Le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state nausea, sonnolenza e capogiri.

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione sugli effetti indesiderati si basa sulle seguenti frequenze: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rari (da $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), molto rari ($< 1/10,000$) o non conosciuti (non è possibile una stima in base ai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Molto raro, o frequenza non nota#
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale	Ansia, allucinazioni, delusione, sogni anomali, nervosismo, insonnia, irrequietezza	pensieri anomali, depersonalizzazione, depressione, labilità emotiva, euforia
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza, capogiri, cefalea, sedazione	disgeusia, letargia, amnesia, disturbi cognitivi	mioclono, parestesia (compresa iperestesia/parestesia periorale), andatura anormale/incoordinazione, convulsioni
Patologie dell'occhio	visione anormale (offuscata, diplopia)		
Patologie vascolari		vampate di calore	vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		depressione respiratoria, congestione sinusale	dispnea

Patologie gastrointestinali	nausea, stipsi, vomito, secchezza delle fauci	diarrea, stomatite, sanguinamento gengivale, dispepsia, ulcera della bocca, dolore orale, odinofagia	dolore addominale, flatulenza, addome ingrossato
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito	iperidrosi, maggiore tendenza all'ecchimosi	eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		spasmi muscolari, artralgia, debolezza muscolare, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità, dolore mandibolare	
Patologie renali e urinarie		incontinenza urinaria	ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento	astenia, brividi, piressia, sete	Malessere, edema periferico, sindrome da astinenza*
Esami diagnostici		aumento della pressione sanguigna	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Lesioni accidentali (ad esempio, cadute)	
#frequenza non nota: solo sindrome da astinenza			
*sintomi di astinenza da oppioidi tra cui nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione sono stati osservati in seguito ad assunzione di fentanil transmucosale			

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/risponsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Si prevede che i sintomi del sovradosaggio da Breakyl o i segni di tossicità siano simili per natura a quelli del fentanil per via endovenosa e di altri oppioidi e sono dovuti al prolungamento della sua azione farmacologica, con depressione respiratoria quale effetto significativo più grave. Altri sintomi possono essere sedazione profonda, coma, bradicardia, ipotonia, ipotermia, ridotto tono muscolare, atassia, convulsioni e miosi.

Trattamento

Devono essere poste in atto immediate contromisure per il trattamento della depressione respiratoria. Queste includono la rimozione del film buccale Breakyl, se ancora presente nella bocca, la stimolazione fisica e verbale del paziente, la valutazione del livello di coscienza, e dello stato ventilatorio e circolatorio. Se la situazione clinica lo giustifica, si deve instaurare e mantenere la pervietà delle vie aeree (possibilmente per via orofaringea o con una cannula endotracheale), si deve somministrare ossigeno e procedere con la respirazione assistita o controllata, ove necessario.

E' necessario ottenere un accesso venoso, naloxone o altri antagonisti degli oppioidi potrebbero essere somministrati secondo le indicazioni cliniche. La durata della depressione respiratoria in seguito a sovradosaggio può essere maggiore della durata degli effetti dell'azione dell'antagonista degli oppioidi (ad es. l'emivita del naloxone ha una durata compresa tra 30 e 81 minuti) e può essere necessaria la somministrazione ripetuta o l'infusione continua di naloxone o di altri antagonisti degli oppioidi. L'abolizione dell'effetto narcotico può innescare dolore acuto e rilascio di catecolamine. Nei pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi l'uso di naloxone o altri antagonisti oppioidi è associato al rischio di precipitare una sindrome da astinenza acuta.

Inoltre deve essere mantenuta una adeguata temperatura corporea e dei fluidi corporei. Se si verifica una ipotensione severa o persistente, si deve considerare una possibile ipovolemia che deve essere trattata con un'appropriata somministrazione di fluidi parenterali. La rigidità muscolare, qualora si verificasse, deve essere ulteriormente gestita, quale alternativa finale, con un bloccante neuromuscolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; oppioidi, derivati della fenilpiperidina
Codice ATC: N02AB03

Il fentanil, un agonista degli oppioidi puro, agisce principalmente attraverso l'interazione con i recettori μ degli oppioidi che si trovano nel cervello, nel midollo spinale e nella muscolatura liscia. La sede principale dell'azione terapeutica è il sistema nervoso centrale (SNC). L'effetto farmacologico clinicamente più utile dell'interazione di fentanil con i recettori μ degli oppioidi è l'analgesia.

I pazienti affetti da dolore cronico da neoplasia in trattamento regolarmente pianificato con dosi stabili di oppioidi per il controllo del dolore persistente, Breakyl ha ridotto significativamente l'intensità del dolore, valutato in base alla somma delle differenze di intensità del dolore (SPID, sum of pain intensity differences), rispetto al placebo durante i 15, 30, 45, 60 minuti successivi alla somministrazione.

Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati al livello ematico di principio attivo, se si tiene opportunamente conto del rilascio interno ed esterno al CNS (un processo con un'emivita di 3-5 minuti). Nei soggetti naïve agli oppioidi, l'analgesia si verifica a livelli ematici di 1-2 ng/ml, mentre livelli ematici di 10-20 ng/ml produrrebbero un'anestesia chirurgica e una profonda depressione respiratoria.

Tra le azioni secondarie sono inclusi miosi e un aumento nel tono e la riduzione nelle contrazioni della muscolatura liscia gastrointestinale, che determina il prolungamento del tempo di transito gastrointestinale e può essere responsabile dell'effetto costipante degli oppioidi.

Mentre gli oppioidi aumentano in generale il tono della muscolatura liscia del tratto urinario, l'effetto complessivo tende a variare, in alcuni casi producendo urgenza minzionale, in altri difficoltà di minzione.

Tutti gli agonisti del recettore μ degli oppioidi, compreso il fentanil, producono depressione respiratoria dose dipendente. Il rischio della depressione respiratoria è inferiore in pazienti affetti da dolore sottoposti a terapia cronica con oppioidi che sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria e ad altri effetti degli oppioidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

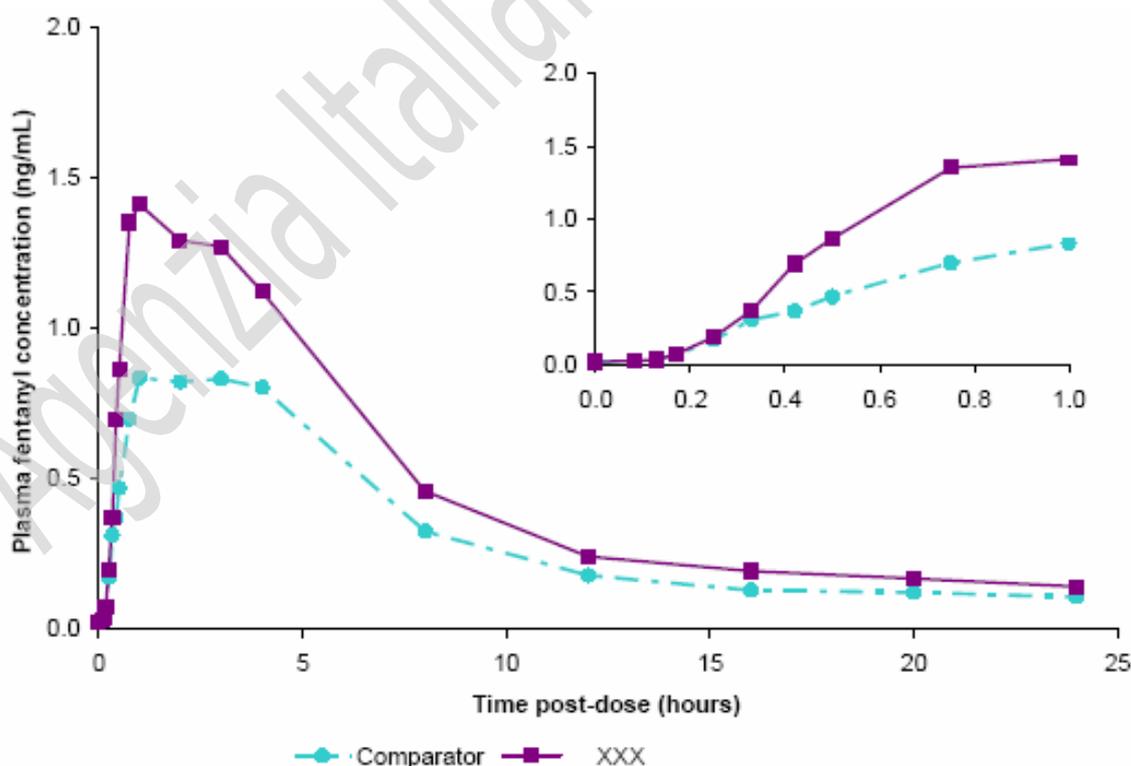
Il fentanil è altamente lipofilo e può essere assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa orale e più lentamente dalla via gastrointestinale tradizionale. È soggetto al metabolismo di primo passaggio a livello epatico e intestinale e i metaboliti non contribuiscono agli effetti terapeutici di fentanil.

Assorbimento

In uno studio di farmacocinetica, in seguito ad applicazione buccale, Breakyl è stato rapidamente assorbito e la biodisponibilità assoluta è stata del 71%. Oltre a tale biodisponibilità assoluta, questo studio ha dimostrato anche una farmacocinetica simile nei sottogruppi di volontari sani di 6 uomini e 6 donne.

La farmacocinetica dell'assorbimento del fentanil da Breakyl è caratterizzata dalla combinazione di un rapido assorbimento iniziale dalla mucosa buccale e di un più prolungato assorbimento dal tratto gastrointestinale del fentanil ingerito. Sulla base dello studio sulla biodisponibilità assoluta, circa il 51% della dose totale di Breakyl viene assorbita rapidamente dalla mucosa buccale e diventa disponibile a livello sistemico. Il restante 49% della dose totale viene ingerito con la saliva e quindi lentamente assorbito dal tratto gastrointestinale. Circa 1/3 di questa quantità (20% della dose totale) sfugge all'eliminazione di primo passaggio a livello epatico e intestinale e diventa disponibile a livello sistemico. Pertanto la biodisponibilità assoluta del 71% osservata con Breakyl è divisa tra l'assorbimento rapido transmucosale e quello più lento gastrointestinale. Una dose unitaria di Breakyl, se masticata e ingerita, determinerà probabilmente concentrazioni di picco inferiori e una minore biodisponibilità rispetto all'applicazione secondo indicazioni.

È stata dimostrata la proporzionalità della dose nella gamma disponibile dei dosaggi (200-1200 microgrammi) di Breakyl. Dopo il consumo di un solo film buccale di Breakyl (200-1200 microgrammi), il valore di C_{max} media è compreso di solito tra 0,38 e 2,19 ng/ml (in base alla dose) e il T_{max} è compreso tra 45 e 240 minuti (60 minuti in media). L'applicazione di Breakyl in caso di mucosite (grado 1) in un gruppo di pazienti oncologici è stata associata con le riduzioni dei valori di C_{max} e AUC_{inf} . Si consiglia di monitorare attentamente i pazienti affetti da mucosite di grado 1; va considerata la regolazione della dose. Non sono state studiate efficacia e sicurezza di Breakyl, in pazienti affetti da mucosite più grave rispetto al grado 1.



Concentrazione plasmatica media di fentanil rispetto al tempo (a 1 ora e a 24 ore) dopo dose singola di 800 µg di BREAKYL (XXX) o 800 µg del farmaco di confronto (applicatore oromucosale di fentanil) in soggetti adulti sani

Distribuzione

Il fentanil è altamente lipofilo. I dati su animali hanno dimostrato che, dopo l'assorbimento, fentanil viene rapidamente distribuito a cervello, cuore, polmoni, reni e milza, e in seguito ridistribuito più lentamente a muscoli e tessuto adiposo. Il legame alle proteine plasmatiche di fentanil è pari all'80-85%. La principale proteina di legame è la alfa-1 glicoproteina acida, ma sia l'albumina sia le lipoproteine contribuiscono in una certa misura. La frazione libera di fentanil aumenta con l'acidosi. Il volume medio della distribuzione allo steady state (V_{ss}) è 4 l/kg.

Biotrasformazione

Il fentanil viene metabolizzato nel fegato e nella mucosa intestinale in norfentanil dalla isoforma CYP3A4 del citocromo P450. Negli studi su animali il norfentanil non ha dimostrato di essere farmacologicamente attivo. Viene principalmente eliminato (più del 90%) mediante biotrasformazione in metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati.

Eliminazione

Meno del 7% della dose viene escreto immodificato nelle urine, e solo circa l'1% viene escreto immodificato nelle feci. I metaboliti sono principalmente escreti nelle urine, mentre l'escrezione fecale è di minore importanza. La clearance plasmatica totale di fentanil è 0,5 l/hr/kg (intervallo tra 0,3 e 0,7 l/hr/kg). L'emivita clinicamente rilevante di fentanil dopo la somministrazione di Breakyl è di circa sette ore e l'emivita di eliminazione terminale è di circa 14 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non -clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia sulla sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli studi di tossicità sullo sviluppo embriofetale condotti nel ratto e nel coniglio non hanno rivelato malformazioni o variazioni dello sviluppo indotte dal composto somministrato durante il periodo dell'organogenesi. In uno studio a dosi elevate (300 mcg/kg/die, s.c.) sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale nel ratto, è stato osservato nei maschi un effetto coerente con gli effetti sedativi del fentanil negli studi su animali. In studi sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto a dosi che causano grave tossicità materna il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto. Ulteriori evidenze a dosi tossiche per la madre nella prole di prima generazione (F1) sono state ritardo nello sviluppo fisico, nelle funzioni sensoriali, nei riflessi e nel comportamento. Questi effetti potrebbero essere indiretti, dovuti a un'alterata cura materna per la prole e/o a una riduzione dell'allattamento, oppure a un effetto diretto di fentanil sulla prole.

Gli studi di cancerogenicità (bioassay dermico alternativo a 26 settimane nei topi transgenici Tg.AC; studio di cancerogenicità sottocutanea a due anni nei ratti) non hanno evidenziato risultati indicativi di un potenziale oncogeno. L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato attivo:
propilenglicole (E1520),
sodio benzoato (E211),

metil-paraidrossibenzoato (E218),
propil-paraidrossibenzoato (E216),
ferro ossido (rosso) (E 172),
acido citrico anidro,
d/-alfa-tocoferil acetato,
fosfato sodico monobasico (anidro),
Sodio idrossido,
fosfato sodico tribasico (anidro),
policarbofil,
idrossipropilcellulosa,
idrossietilcellulosa,
sodio caramelloso

Strato di rinforzo:

sodio benzoato (E211),
paraidrossibenzoato di metile (E218),
paraidrossibenzoato di propile (E216),
acido citrico anidro,
dl-alfa-tocoferil acetato,
idrossipropilcellulosa,
idrossietilcellulosa,
titanio diossido (E171),
sodio saccarinato,
olio di menta piperita

6.2 Incompatibilità

Non pertinenti

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale al fine di proteggerla dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni film buccale è confezionato singolarmente in una bustina a prova di bambino, composta da poliacrilonitrile/alluminio/polietilene tetraftalato(PET)/laminato di carta.

BREAKYL 200 400, 600, 800 e 1200 microgrammi:

Confezioni da 4, 10 o 28 bustine contenenti ciascuna un film buccale.

Breakyl Start

4 bustine con un film buccale ciascuno contenente 200, 400, 600 e 800 microgrammi in una confezione.

È possibile che non tutti i formati di confezione siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDA Pharma SpA
Viale Brenta 18
20139 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041164385 - "200 Microgrammi Film Buccale" 4 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164397 - "200 Microgrammi Film Buccale" 10 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164423 - "400 Microgrammi Film Buccale" 4 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164435 - "400 Microgrammi Film Buccale" 10 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164462 - "600 Microgrammi Film Buccale" 4 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164474 - "600 Microgrammi Film Buccale" 10 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164500 - "800 Microgrammi Film Buccale" 4 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164512 - "800 Microgrammi Film Buccale" 10 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164548 - "1200 Microgrammi Film Buccale" 4 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164551 - "1200 Microgrammi Film Buccale" 10 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164575 - "200 Microgrammi Film Buccale" 28 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164587 - "400 Microgrammi Film Buccale" 28 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164599 - "600 Microgrammi Film Buccale" 28 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164601 - "800 Microgrammi Film Buccale" 28 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164613 - "1200 Microgrammi Film Buccale" 28 Bustine In Pan/Al/Pet/Carta Monodose
041164625 - "Start 200,400,600,800 Microgrammi Film Buccale" 1 Bustina In Pan/Al/Pet/Carta Monodose per dosaggio.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO