

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vellofent 67 microgrammi, compresse sublinguali
Vellofent 133 microgrammi, compresse sublinguali
Vellofent 267 microgrammi, compresse sublinguali
Vellofent 400 microgrammi, compresse sublinguali
Vellofent 533 microgrammi, compresse sublinguali
Vellofent 800 microgrammi, compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vellofent 67 microgrammi compresse sublinguali:
Ogni compressa contiene 110 microgrammi di fentanil citrato, equivalenti a 67 microgrammi di fentanil.

Vellofent 133 microgrammi compresse sublinguali:
Ogni compressa contiene 210 microgrammi di fentanil citrato, equivalenti a 133 microgrammi di fentanil.

Vellofent 267 microgrammi compresse sublinguali:
Ogni compressa contiene 420 microgrammi di fentanil citrato, equivalenti a 267 microgrammi di fentanil.

Vellofent 400 microgrammi compresse sublinguali:
Ogni compressa contiene 630 microgrammi di fentanil citrato, equivalenti a 400 microgrammi di fentanil.

Vellofent 533 microgrammi compresse sublinguali:
Ogni compressa contiene 840 microgrammi di fentanil citrato, equivalenti a 533 microgrammi di fentanil.

Vellofent 800 microgrammi compresse sublinguali:
Ogni compressa contiene 1260 microgrammi di fentanil citrato, equivalenti a 800 microgrammi di fentanil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale

Vellofent 67 microgrammi compresse sublinguali:
questo medicinale si presenta come una compressa bianca, convessa, triangolare, alta 5,6 mm, con la stampa ad inchiostro nero del numero "0" su un lato.

Vellofent 133 microgrammi compresse sublinguali:
questo medicinale si presenta come una compressa bianca, convessa, triangolare, alta 5,6 mm, con la stampa ad inchiostro nero del numero "1" su un lato.

Vellofent 267 microgrammi compresse sublinguali:
questo medicinale si presenta come una compressa bianca, convessa, triangolare, alta 5,6 mm, con la stampa ad inchiostro nero del numero "2" su un lato.

Vellofent 400 microgrammi compresse sublinguali:
questo medicinale si presenta come una compressa bianca, convessa, triangolare, alta 5,6 mm, con la stampa ad inchiostro nero del numero "4" su un lato.

Vellofent 533 microgrammi compresse sublinguali:
questo medicinale si presenta come una compressa bianca, convessa, triangolare, alta 5,6 mm, con la stampa ad inchiostro nero del numero "5" su un lato.

Vellofent 800 microgrammi compresse sublinguali:

questo medicinale si presenta come una compressa bianca, convessa, triangolare, alta 5,6 mm, con la stampa ad inchiostro nero del numero "8" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vellofent è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso (DEI) negli adulti affetti da patologia oncologica, già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Per dolore episodico intenso (DEI) si intende un'esacerbazione temporanea del dolore che si aggiunge a un dolore persistente di base, controllato con un altro medicinale.

I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina per via orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone per via orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la guida di un medico esperto nel trattamento della terapia con oppioidi in pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale di abuso di fentanil. Al momento del passaggio a Vellofent, i pazienti devono essere avvisati di non utilizzare due formulazioni diverse di fentanil contemporaneamente per il trattamento del dolore episodico intenso e di eliminare l'eventuale altro prodotto a base di fentanil prescritto per questa condizione. Il numero di dosi a disposizione dei pazienti deve essere sempre ridotto al minimo, per evitare confusione e potenziale sovradosaggio. In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Titolazione della dose

Prima che per i pazienti venga determinata la dose di Vellofent, si presuppone che il loro dolore cronico di base sia controllato con una terapia a base di oppioidi e che generalmente non manifestino più di 4 eventi di dolore episodico intenso al giorno.

Lo scopo della titolazione della dose è di identificare una dose di mantenimento ottimale per il trattamento degli episodi di dolore intenso in corso. Tale dose ottimale deve fornire un'analgescia adeguata, con un livello accettabile di reazioni avverse.

La dose ottimale di Vellofent verrà stabilita mediante aumento graduale della dose per ogni singolo paziente su base individuale. Sono disponibili diversi dosaggi da utilizzare durante la fase di titolazione. La dose iniziale di Vellofent deve essere pari a 133 microgrammi, aumentando la dose secondo necessità nel range dei dosaggi disponibili.

I pazienti devono essere monitorati attentamente fino al raggiungimento della dose ottimale.

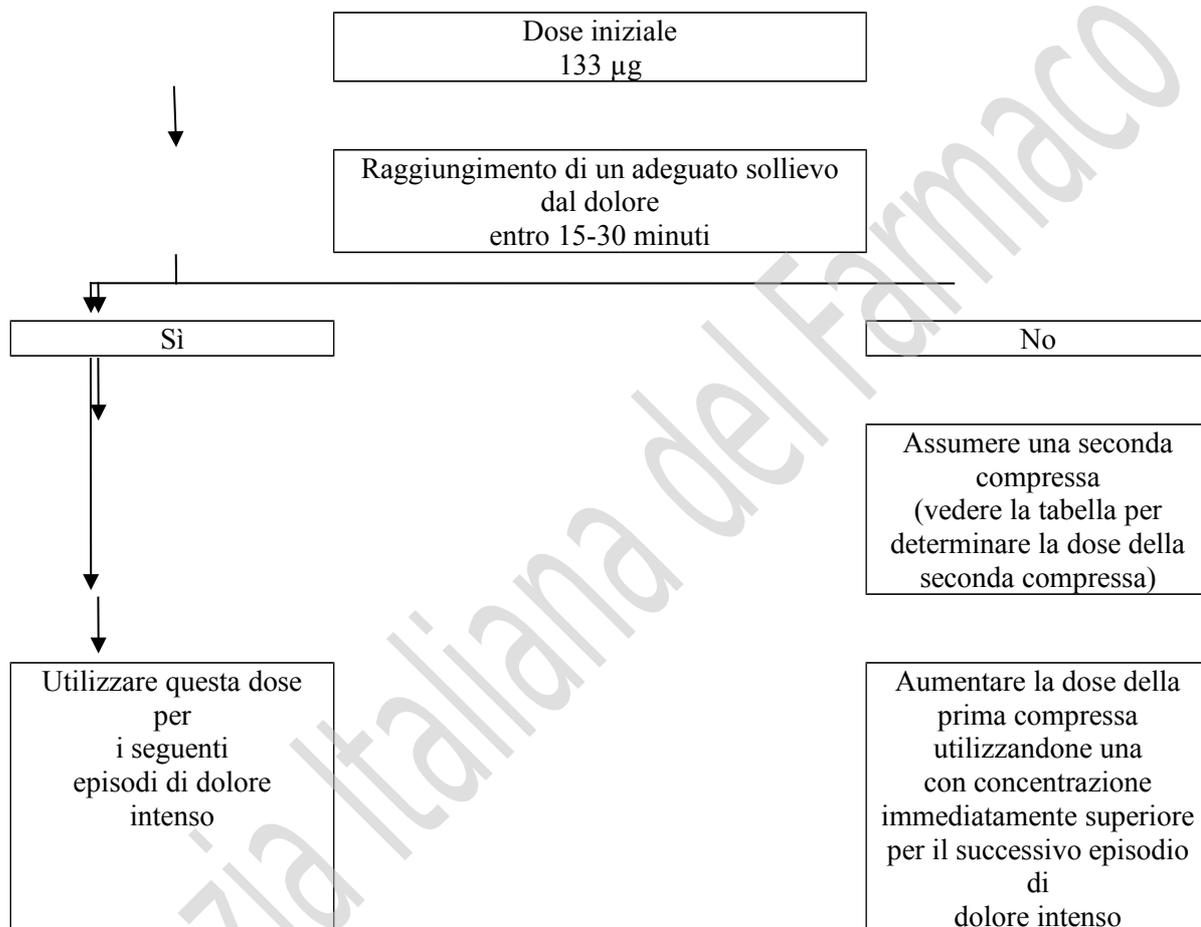
Il passaggio da altri prodotti contenenti fentanil a Vellofent non deve avvenire secondo un rapporto 1:1, a causa dei diversi profili di assorbimento. Se i pazienti passano da un altro prodotto contenente fentanil, è richiesta una nuova titolazione della dose di Vellofent.

Il seguente regime di dosaggio è raccomandato per la titolazione, sebbene il medico debba sempre tenere in considerazione le necessità cliniche, l'età e le patologie concomitanti del paziente.

Tutti i pazienti devono iniziare la terapia assumendo una sola compressa sublinguale da 133 microgrammi. Se non si ottiene un'analgescia adeguata entro 15-30 minuti dalla somministrazione di una singola compressa,

è possibile somministrare un'ulteriore (seconda) compressa da 133 microgrammi. Se il trattamento di un episodio di dolore intenso richiede più di un'unità posologica, si deve considerare un aumento della dose facendo ricorso alla concentrazione immediatamente superiore del medicinale (fare riferimento alla figura sottostante). L'incremento di dose deve continuare gradualmente fino al raggiungimento di una adeguata analgesia. In corrispondenza di una dose iniziale di una compressa da 533 microgrammi la dose per l'ulteriore (seconda) compressa deve essere incrementata da 133 a 267 microgrammi, come illustrato nello schema sottostante. Durante questa fase di titolazione, non somministrare più di due (2) compresse per un singolo episodio di dolore intenso.

PROCESSO DI TITOLAZIONE DI VELLOFENT



| Dosaggio (microgrammi) della prima compressa per episodio di dolore intenso | Dosaggio (microgrammi) dell'ulteriore (seconda) compressa da assumere 15-30 minuti dopo la somministrazione della prima, se necessario |
|---|--|
| 133 | 133 |
| 267 | 133 |
| 400 | 133 |
| 533 | 267 |
| 800 | - |

Se con la dose superiore si ottiene un'analgesia adeguata, ma gli effetti indesiderati si considerano inaccettabili, si può somministrare una dose intermedia (utilizzando compresse da 67 microgrammi o 133 microgrammi).

Dosi superiori a 800 microgrammi non sono state valutate negli studi clinici.

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse correlate agli oppioidi e per l'individuazione della dose appropriata, è indispensabile che i pazienti siano seguiti attentamente da parte degli operatori sanitari durante la fase di titolazione del dosaggio.

Terapia di mantenimento

Dopo aver stabilito una dose appropriata, che può essere superiore a una compressa, i pazienti devono essere mantenuti su questa dose e limitare il consumo ad un massimo di quattro dosi di Vellofent al giorno.

Modifiche agli aggiustamenti del dosaggio

Se la risposta (in termini di analgesia o reazioni avverse) alla dose titolata di Vellofent cambia notevolmente, può essere necessario un aggiustamento per assicurare il mantenimento di un dosaggio ottimale.

Se vengono manifestati più di quattro episodi di dolore intenso al giorno, deve essere rivalutata la dose dell'oppioide ad azione prolungata utilizzato per il dolore persistente. Se l'oppioide ad azione prolungata o la sua dose vengono modificate, la dose di Vellofent deve essere rivalutata e nuovamente titolata, per assicurare che il paziente assuma la dose ottimale.

È assolutamente necessario che un'eventuale nuova titolazione di dose dell'analgésico sia monitorata da un operatore sanitario.

Interruzione della terapia

La terapia con Vellofent deve essere immediatamente interrotta se il paziente cessa di accusare dolori episodici. Il trattamento del dolore episodico persistente deve essere continuato secondo le prescrizioni del medico. Se è necessario interrompere l'intera terapia a base di oppioidi, il medico deve monitorare da vicino il paziente, in modo da gestire il rischio di effetti da brusca sospensione del farmaco.

Anziani

La titolazione della dose deve essere affrontata con particolare cautela ed i pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per rilevare eventuali segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica e renale

Durante la fase di titolazione di Vellofent, i pazienti con disfunzione epatica o renale devono essere sottoposti ad attenta osservazione per rilevare l'eventuale comparsa di segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vellofent nella popolazione pediatrica (di età inferiore ai 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Vellofent deve essere somministrato direttamente sotto la lingua, nella parte più profonda.

Vellofent non deve essere ingoiato, ma deve disciogliersi completamente nella cavità sublinguale, senza essere masticato o succhiato. Occorre avvisare i pazienti di non mangiare o bere, fino al completo dissolvimento della compressa sublinguale.

Dopo 30 minuti, se in bocca sono rimasti ancora dei residui della compressa di Vellofent, questi possono essere ingeriti.

Nei pazienti con secchezza delle fauci, si può utilizzare acqua per inumidire la mucosa orale prima di assumere Vellofent.

Fare riferimento alla sezione 6.6 per le istruzioni relative all'apertura del blister.

Una volta rimossa dal blister, la compressa non deve essere conservata, poiché non si può garantire la sua integrità, nonché per il rischio che si verifichi un'esposizione accidentale ad essa (vedere anche il paragrafo 4.4 per le avvertenze sui bambini).

I pazienti devono essere avvisati di tenere Vellofent in un luogo chiuso a chiave.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi (vedere paragrafo 4.1), poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.
- Uso contemporaneo di inibitori delle monoamminossidasi (MAO) o entro 2 settimane dall'interruzione dell'uso di inibitori delle MAO.
- Grave depressione respiratoria o gravi condizioni di ostruzione polmonare.
- Trattamento del dolore acuto diverso dal DEI.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere informati circa la presenza nel Vellofent di un principio attivo in quantità tale da poter essere fatale per un bambino e quindi sulla necessità che tutte le compresse vengano sempre tenute fuori dalla vista e dalla portata dei bambini e di coloro che non fanno uso di questo medicinale.

Per ridurre al minimo i rischi di effetti indesiderati derivanti dagli oppioidi e per l'individuazione della dose efficace, è indispensabile che i pazienti siano monitorati attentamente da parte degli operatori sanitari durante la fase di titolazione del dosaggio.

Prima di iniziare la terapia con Vellofent è importante che il trattamento con oppioidi ad azione prolungata utilizzato per il controllo del dolore persistente del paziente si sia stabilizzato, e che durante l'assunzione di Vellofent il paziente prosegua il trattamento a lungo termine con gli oppioidi.

Come con tutti gli oppioidi, vi è un rischio di depressione respiratoria clinicamente rilevante associato all'uso di fentanil. Si deve prestare particolare attenzione durante la titolazione del dosaggio di Vellofent in pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva di grado non grave o altre condizioni mediche che predispongono a depressione respiratoria, poiché anche dosi normalmente terapeutiche di Vellofent possono diminuire ulteriormente la capacità respiratoria fino a provocare un'insufficienza respiratoria.

Vellofent deve essere somministrato con estrema cautela nei pazienti che possono essere particolarmente suscettibili agli effetti intracranici della ritenzione di CO₂, come quelli che presentano segni di aumento della pressione intracranica o di deterioramento della coscienza. Gli oppioidi possono mascherare il decorso clinico di un paziente con una lesione cranica e vanno quindi utilizzati soltanto se esiste un'esigenza clinica.

Come con altri oppioidi, in caso di insufficiente controllo del dolore in risposta a un aumento della dose di fentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicato ridurre la dose, interrompere il trattamento o rivedere il trattamento con fentanil.

Cardiopatie

Il fentanil può indurre bradicardia. Il fentanil deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con bradiaritmie pregresse o preesistenti.

Inoltre, Vellofent deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica o renale. Non è stata valutata l'influenza della compromissione epatica e renale sulla farmacocinetica di questo medicinale tuttavia, quando somministrato per via endovenosa, la clearance di fentanil si è dimostrata essere alterata nei casi di compromissione epatica e renale a causa delle alterazioni della clearance metabolica e delle proteine plasmatiche. Dopo la somministrazione di Vellofent, sia la compromissione renale sia quella epatica possono aumentare la biodisponibilità del fentanil ingerito e diminuire la sua clearance sistemica, che può tradursi in un incremento e un prolungamento degli effetti oppioidi. Di conseguenza, è necessario osservare particolare cautela durante la fase di titolazione del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica o renale di grado moderato o grave.

Particolare attenzione va prestata ai pazienti con ipovolemia e ipotensione.

Rischio dall'uso concomitante di farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di Vellofent e farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci sedativi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se è stata presa la decisione di prescrivere Vellofent insieme a medicinali sedativi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato informare i pazienti e i loro familiari di tener conto di questi sintomi (vedere sezione 4.5).

Sindrome serotoninergica

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

Una sindrome serotoninergica 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, incoordinazione, rigidità), e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninica, il trattamento con Vellofent deve essere interrotto.

Vellofent non è stato studiato in pazienti con lesioni orali o mucosite. Per tali pazienti può esistere un rischio di aumento dell'esposizione sistemica al farmaco, pertanto si raccomanda un'attenzione ancora maggiore durante la titolazione della dose.

Ripetute somministrazioni di oppioidi come il fentanil possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. La dipendenza iatrogena dopo uso terapeutico di oppioidi è una manifestazione nota..

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vellofent è controindicato nei pazienti che hanno ricevuto inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) negli ultimi 14 giorni, poiché con gli analgesici oppioidi è stato riportato un grave e imprevedibile potenziamento da parte degli inibitori di MAO.

Fentanil è metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4 nel fegato e nella mucosa intestinale. Gli inibitori del CYP3A4, quali:

- antibiotici macrolidi (es. eritromicina, claritromicina, telitromicina),
- antimicotici azolici (es. ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo),
- alcuni inibitori della proteasi (es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir),
- calcioantagonisti (es. diltiazem o verapamil),
- antiemetici (es. aprepitant o dronabinol),
- antidepressivi (es. fluoxetina),
- antiacidi (es. cimetidina),

o l'alcool possono aumentare la biodisponibilità del fentanil ingerito e possono anche ridurre la sua clearance sistemica, intensificando o prolungando gli effetti degli oppioidi e potenzialmente causare depressione respiratoria fatale. Effetti simili possono essere riscontrati dopo l'ingestione concomitante di succo di pompelmo, noto per il suo effetto di inibizione del CYP3A4. Pertanto si consiglia cautela se il fentanil è somministrato in concomitanza con inibitori di CYP3A4. I pazienti cui viene somministrato Vellofent che iniziano la terapia con o aumentano la dose di inibitori del CYP3A4 devono essere attentamente monitorati per eventuali segni di tossicità da oppioidi, per un periodo di tempo prolungato.

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

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

può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di fentanil, la quale può ridurre l'efficacia di Vellofent. I pazienti cui viene somministrato Vellofent che interrompono la terapia con o riducono la dose di induttori del CYP3A4 devono essere monitorati per eventuali segni di aumento dell'attività di Vellofent o di tossicità e la dose di Vellofent deve essere regolata di conseguenza.

L'uso concomitante di altri depressori del sistema nervoso centrale, compresi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici sedativi e alcool può produrre un aumento dell'effetto depressivo.

L'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (per esempio buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Tali medicinali possiedono un'elevata affinità per i recettori degli oppioidi dotati di attività intrinseca relativamente bassa, e pertanto, producono un effetto parzialmente antagonista rispetto all'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da sindrome da astinenza nei pazienti dipendenti dagli oppioidi.

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 (MAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninica, una condizione potenzialmente fatale.

Medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo depressivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere sezione 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Vellofent non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Dopo terapie a lungo termine, il fentanil può causare astinenza nei neonati.

Si raccomanda di non usare il fentanil durante il travaglio o il parto (incluso il parto cesareo) in quanto il fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto o nel neonato. Se viene somministrato Vellofent, bisogna avere subito a disposizione un antidoto per il neonato.

Allattamento

Fentanil migra nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Fentanil non deve essere usato nelle donne in allattamento e l'allattamento al seno può essere ripreso soltanto a distanza di almeno 5 giorni dall'ultima somministrazione di fentanil.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia, gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose, quali guidare veicoli o usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari se manifestano sonnolenza, capogiri o disturbi visivi durante l'assunzione di Vellofent e di non guidare o utilizzare macchinari fino a che non conoscono la propria reazione al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Con Vellofent è prevedibile l'insorgenza di effetti indesiderati tipici dei farmaci oppioidi. Spesso tali effetti scompaiono o diminuiscono di intensità con l'uso prolungato del prodotto, una volta individuata la dose ottimale per il paziente. Tuttavia, le reazioni avverse più gravi sono depressione respiratoria (che può comportare apnea o arresto respiratorio), depressione circolatoria, ipotensione e shock, e per questo motivo tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Le reazioni avverse segnalate più di frequente comprendono: nausea, vomito, costipazione, cefalea, sonnolenza/affaticamento e capogiro.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Vellofent e/o con altri preparati contenenti fentanil durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing.

A causa del trattamento concomitante con oppioidi, sia durante gli studi clinici che nella comune pratica clinica, non è possibile distinguere con esattezza gli effetti del solo fentanil.

Le reazioni avverse elencate nella tabella sottostante come MedDRA Preferred term sono organizzate secondo la classificazione sistemica e organica e le frequenze (le frequenze sono definite come: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro $< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comune | Comune | Non comune | Non nota |
|---|---------------------------------|---|--|--|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | Anoressia | |
| Disturbi psichiatrici | | Confusione, ansia, allucinazioni, pensiero anormale | Sogni anormali, depersonalizzazione, depressione, labilità emotiva, euforia | Insonnia, Tossicodipendenza (dipendenza), abuso di farmaci |
| Patologie del sistema nervoso | Sonnolenza, sedazione, capogiri | Perdita di coscienza, vertigini, cefalea, mioclono, alterazione del gusto | Coma, convulsioni, parestesia (comprese iperestesia/parestesia periorale), andatura anormale/incoordinazione | |
| Patologie dell'occhio | | | visione alterata (visione annebbiata, visione doppia) | |
| Patologie vascolari | | Ipotensione | | rossore e vampate di calore |

| | | | | |
|---|----------------------|---|--|--|
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | Dispnea, depressione respiratoria | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea, costipazione | Vomito, bocca secca, dolore addominale, dispepsia | Ileo, flatulenza, aumento di volume addominale, carie dentarie | Perdita di denti, recessione gengivale, diarrea |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Prurito, sudorazione | Eruzione cutanea | |
| Patologie renali ed urinarie | | | Ritenzione di urina | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Astenia | Malessere | affaticamento, edema periferico, ipertensione, sindrome da astinenza* Sindrome di astinenza neonatale |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | | Lesione accidentale (ad esempio cadute) | | |

*sintomi da sindrome da astinenza di farmaci oppioidi quali nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione sono stati osservati con 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 all'indirizzo [/www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

4.9 Sovradosaggio

E' probabile che i sintomi di sovradosaggio da fentanil siano di natura simile rispetto a quelli di fentanil per via endovenosa ed altri oppioidi e rappresentino un'estensione delle sue azioni farmacologiche, i cui effetti rilevanti più gravi sono alterazione dello stato mentale, perdita di coscienza, coma, arresto cardiorespiratorio, depressione respiratoria, sofferenza respiratoria ed insufficienza respiratoria, che hanno provocato la morte. La gestione immediata del sovradosaggio da oppioidi comprende la rimozione di Vellofent se ancora presente in bocca, l'accertamento della pervietà delle vie aeree, la stimolazione fisica e verbale del paziente, la valutazione del livello di coscienza e dello status ventilatorio e circolatorio e, se necessaria, la ventilazione assistita (supporto ventilatorio).

Per il trattamento del sovradosaggio (ingestione accidentale) nelle persone che non hanno mai fatto uso di oppioidi, è necessario ottenere un accesso per via endovenosa e impiegare naloxone o altri antagonisti degli oppioidi, secondo le indicazioni cliniche. La durata della depressione respiratoria dopo un sovradosaggio del medicinale può essere più lunga dell'azione dell'antagonista degli oppioidi (ad es. l'emivita del naloxone varia da 30 a 81 minuti), pertanto possono essere necessarie somministrazioni ripetute. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del singolo antagonista oppioide per le informazioni relative al suo uso in tale circostanza.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti già trattati con oppioidi, si deve ottenere un accesso per via endovenosa. L'uso ponderato del naloxone o di un altro antagonista degli oppioidi può essere giustificato in alcuni casi, ma è associato al rischio di provocare una sindrome acuta da sospensione.

Nel caso di insorgenza di ipotensione grave o persistente, deve essere considerata l'ipovolemia e la condizione deve essere trattata con un'appropriata terapia parenterale di liquidi.

Con il fentanil ed altri oppioidi è stata segnalata rigidità muscolare che può interferire con la respirazione. In questo caso può rendersi necessario intervenire con intubazione endotracheale, ventilazione assistita e somministrazione di antagonisti degli oppioidi e miorilassanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati della fenilpiperidina.

Codice ATC: N02AB03.

Meccanismo d'azione

Il fentanil è un analgesico oppioide, che interagisce principalmente con il recettore- μ per gli oppioidi.

Effetti farmacodinamici

Le azioni terapeutiche principali del fentanil sono l'analgesia e la sedazione. Gli effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, costipazione, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai suoi livelli plasmatici. In generale, la concentrazione efficace e la concentrazione tossica aumentano con l'aumento della tolleranza verso gli oppioidi. La rapidità con la quale si sviluppa la tolleranza varia notevolmente da un soggetto all'altro. Di conseguenza, per ottenere l'effetto desiderato, la dose di Vellofent deve essere titolata singolarmente (vedere paragrafo 4.2).

Tutti gli agonisti del recettore- μ per gli oppioidi, incluso il fentanil, provocano una depressione respiratoria dose-dipendente. Il rischio di depressione respiratoria è minore nei pazienti in terapia cronica con oppioidi, in quanto tali pazienti svilupperanno una tolleranza agli effetti deprimentirespiratori.

Mentre generalmente gli oppioidi aumentano il tono della muscolatura liscia del tratto urinario, l'effetto finale tende ad essere variabile, causando in alcuni casi urgenza minzionale, in altri difficoltà di minzione.

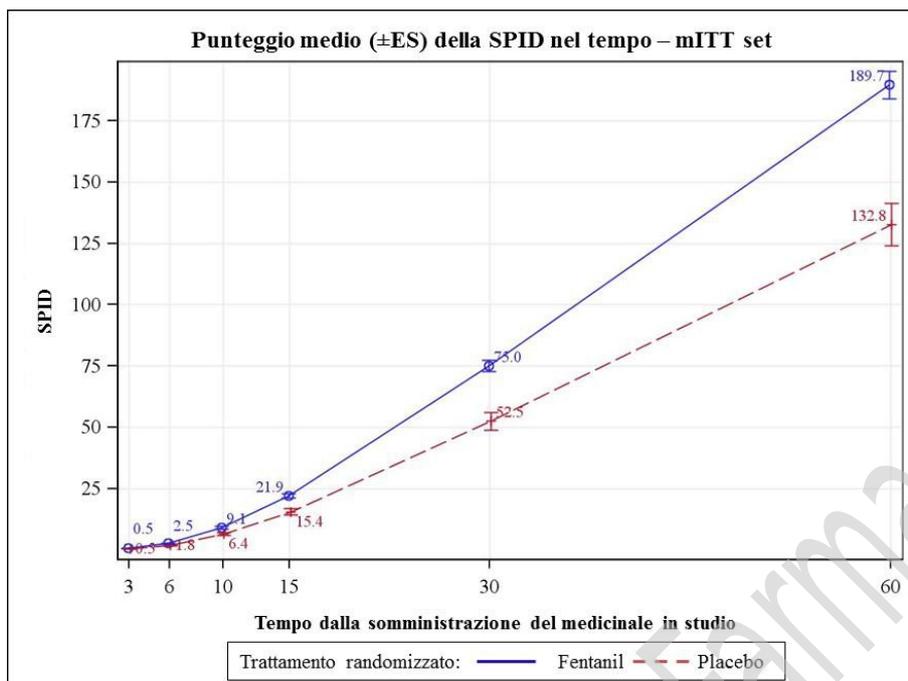
Gli oppioidi aumentano il tono e riducono le contrazioni propulsive della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, causando il prolungamento del tempo di transito gastrointestinale, che potrebbe essere responsabile dell'effetto costipante del fentanil.

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadi. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

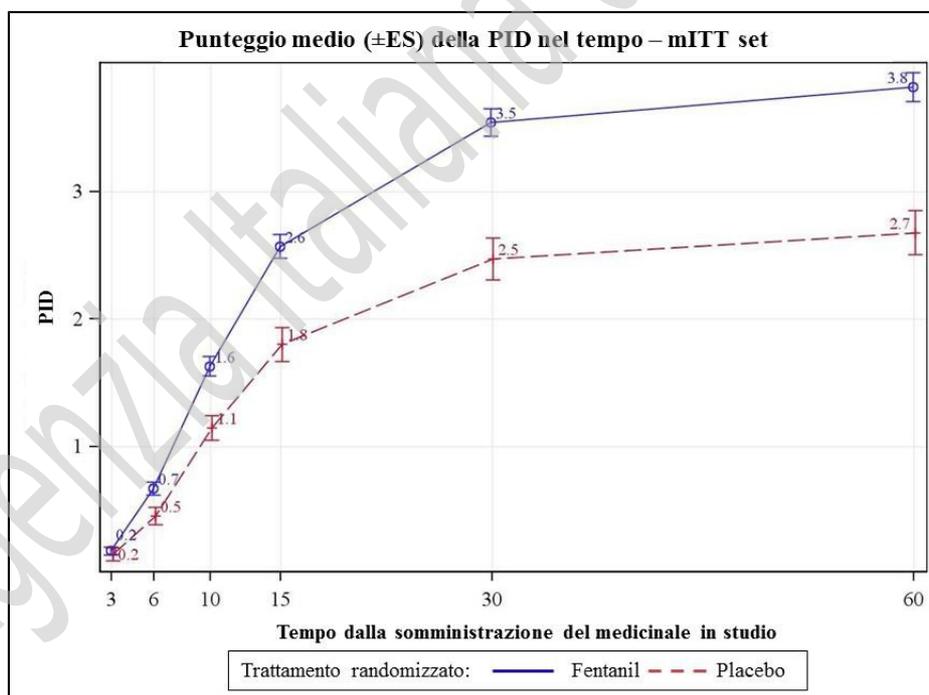
L'efficacia e la sicurezza di Vellofent sono state valutate in uno studio cross-over in doppio cieco randomizzato e controllato verso placebo, in 91 pazienti oncologici adulti trattati con oppioidi e che presentavano da 1 a 4 episodi di dolore episodico intenso (DEI) al giorno. L'endpoint primario, rappresentato dalla somma delle differenze nell'intensità del dolore a 30 minuti (SPID30) dopo la somministrazione, è risultato statisticamente significativo rispetto al placebo ($p < 0,0001$).

Anche la somma delle differenze nell'intensità del dolore da 6 minuti fino a 60 minuti dopo la somministrazione è risultata significativa rispetto al placebo (rispettivamente $p = 0,02$ dopo 6 minuti e $p < 0,0001$ dopo 60 minuti) (vedere la figura sottostante).



La maggiore efficacia di Vellofent rispetto al placebo è stata comprovata dai dati derivanti dagli endpoint secondari:

- la differenza di intensità del dolore (PID) media è risultata significativamente superiore per gli episodi di DEI trattati con fentanil rispetto a quelli trattati con placebo, da 6 minuti fino a 60 minuti dopo la somministrazione (rispettivamente $p=0,003$ e $p < 0,0001$) (vedere la figura sottostante);



- il sollievo dal dolore (PR) medio è risultato significativamente maggiore per gli episodi di DEI trattati con fentanil rispetto a quelli trattati con placebo, da 6 minuti fino a 60 minuti dopo la somministrazione (rispettivamente $p=0,002$ e $p < 0,0001$);
- gli episodi di DEI trattati con Vellofent hanno richiesto l'uso di medicinali di pronto intervento con una frequenza notevolmente inferiore rispetto agli episodi di DEI trattati con placebo;
- per gli episodi di DEI trattati con Vellofent a 15 e 30 minuti è stato riportato un miglioramento significativo nei punteggi del dolore (riduzioni $\geq 33\%$ e $\geq 50\%$).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fentanil è altamente lipofilo e può essere assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa orale e più lentamente attraverso il tratto gastrointestinale. Il fentanil somministrato per via orale è sottoposto ad accentuati effetti di primo passaggio epatico e intestinale e i metaboliti non contribuiscono ai suoi effetti terapeutici.

Vellofent impiega una tecnologia che consente un rilascio rapido del fentanil e aumenta la percentuale e il grado di assorbimento del fentanil assorbito dalla mucosa orale. La biodisponibilità assoluta di Vellofent non è stata determinata, ma si stima che sia circa del 70%.

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime medie variano da 360 a 2070 pg/ml (dopo la somministrazione di Vellofent da 133 a 800 µg) e vengono raggiunte entro 50-90 minuti.

Distribuzione

Il fentanil è altamente lipofilo e si distribuisce facilmente oltre il sistema vascolare, con un ampio volume di distribuzione apparente. Dopo la somministrazione sublinguale di Vellofent, il fentanil va incontro a una rapida distribuzione iniziale, che è espressione di un equilibrio del fentanil tra il plasma e i tessuti ad alta perfusione (cervello, cuore e polmoni). Successivamente, il fentanil è ridistribuito tra il comparto dei tessuti profondi (muscolo e adipe) e il plasma.

Il legame del fentanil con le proteine del plasma varia tra l'80% e l'85%. La principale proteina di legame è l'alfa-1-glicoproteina acida, ma si lega in misura minore ad albumina e lipoproteine. La frazione libera del fentanil aumenta con l'acidosi.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il fentanil viene metabolizzato nel fegato e nella mucosa intestinale a norfentanil dall'isoforma CYP3A4. Negli studi condotti su animali, il norfentanil non risulta farmacologicamente attivo. Oltre il 90% della dose di fentanil somministrata viene eliminata mediante biotrasformazione in metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati.

Dopo somministrazione endovenosa di fentanil, meno del 7% della dose somministrata viene eliminato immutato con le urine, e soltanto circa l'1% è escreto immutato con le feci. I metaboliti sono eliminati principalmente con le urine, mentre l'eliminazione con le feci è meno importante.

La fase di eliminazione terminale del fentanil è il risultato della ridistribuzione tra il plasma e il compartimento dei tessuti profondi. Dopo la somministrazione di Vellofent, l'emivita di eliminazione terminale è di circa 12 ore.

Linearità/non linearità

Da 133 microgrammi a 800 microgrammi è stata dimostrata una proporzionalità in base alla dose.

Compromissione renale/epatica

La compromissione della funzionalità epatica o renale può causare un aumento delle concentrazioni sieriche. I pazienti anziani, cachettici o con altre compromissioni possono avere una clearance del fentanil inferiore, che può causare un'emivita terminale più prolungata per il composto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli studi in tema di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli non hanno rivelato malformazioni o variazioni sullo sviluppo indotte dal composto somministrato durante il periodo di organogenesi.

In uno studio di fertilità e sviluppo embrionale precoce condotto sui ratti, è stato osservato un effetto correlato al sesso maschile ad alte dosi (300 mcg/kg/die, s.c.) coerente con gli effetti sedativi di fentanil osservati in studi animali.

In alcuni studi sullo sviluppo pre e postnatale nei ratti, il tasso di sopravvivenza della prole è risultato significativamente ridotto a dosi che causavano tossicità materna grave. Ulteriori risultanze ottenute a dosi che causano tossicità materna nella prole F1 erano ritardo nello sviluppo fisico, nella funzione sensoriale, nei riflessi e nel comportamento. Questi effetti possono essere effetti indiretti dovuti ad un'alterazione dell'attenzione materna e/o ad una diminuzione della frequenza di allattamento o ad un effetto diretto del fentanil sui cuccioli.

Gli studi di cancerogenicità (test biologico alternativo dermico del Tg.AC in topi transgenici di 26 settimane; studio della cancerogenicità sottocutanea a 2 anni in ratti) condotti con fentanil non hanno messo in evidenza alcun reperto indicativo di potenziale oncogenico. 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

Calcio idrogeno fosfato anidro
Cellulosa microcristallina
Disodio fosfato anidro
Ipromellosa
Macrogol
Magnesio stearato
Maltodestrina
Titanio diossido (E171)
Triacetina
Inchiostro da stampa [gommalacca, ferro ossido nero (E172)]

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister con pellicola, a prova di bambino:

- blister in Poliammide-Alluminio-PVC/ Alluminio contenuto in astuccio esterno di cartone;
- blister in Poliammide-Alluminio-PVC / Alluminio-PET contenuto in astuccio esterno di cartone.

Confezioni: 3, 4, 15 o 30 compresse sublinguali.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il blister deve essere aperto come illustrato sulla pellicola, rimuovendo la linguetta della pellicola del blister ed estraendo delicatamente la compressa. Le compresse sublinguali non devono essere spinte attraverso la pellicola.

Le compresse sublinguali con principio attivo restante non devono essere gettate nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in maniera sicura. I pazienti e coloro che li assistono devono essere esortati a smaltire l'eventuale prodotto inutilizzato in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A
Viale Amelia 70
00181 Roma

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

67 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415012
67 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415024
67 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415036
67 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415048
67 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415051
67 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415063
67 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415075
67 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415087

133 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415099
133 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415101
133 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415113
133 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415125
133 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415137
133 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415149
133 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415152
133 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415164

267 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415176
267 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415188
267 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415190
267 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415202
267 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415214
267 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415226
267 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415238
267 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415240

400 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415253
400 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415265
400 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415277
400 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415289
400 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415291
400 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415303
400 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415315
400 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415327

533 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415339
533 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415341
533 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415354
533 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415366
533 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415378
533 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N.042415380
533 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415392
533 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415404

800 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415416
800 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415428
800 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415430
800 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 042415442
800 microgrammi, compresse sublinguali 3 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415455
800 microgrammi, compresse sublinguali 4 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415467
800 microgrammi, compresse sublinguali 15 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415479
800 microgrammi, compresse sublinguali 30 cpr in blister PA/AL/PVC/AL-PET AIC N. 042415481

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/12/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO