

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FENROO 100 microgrammi compresse orosolubili
FENROO 200 microgrammi compresse orosolubili
FENROO 400 microgrammi compresse orosolubili
FENROO 600 microgrammi compresse orosolubili
FENROO 800 microgrammi compresse orosolubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FENROO 100 microgrammi compresse orosolubili

Ogni compressa orosolubile contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 67,1 mg di sorbitolo.

FENROO 200 microgrammi compresse orosolubili

Ogni compressa orosolubile contiene 200 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 67,1 mg di sorbitolo.

FENROO 400 microgrammi compresse orosolubili

Ogni compressa orosolubile contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 67,1 mg di sorbitolo.

FENROO 600 microgrammi compresse orosolubili

Ogni compressa orosolubile contiene 600 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 67,1 mg di sorbitolo.

FENROO 800 microgrammi compresse orosolubili

Ogni compressa orosolubile contiene 800 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 67,1 mg di sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orosolubile.

FENROO 100 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, a bordo smussato, con impresso "1" su di un lato.

FENROO 200 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, a bordo smussato, con impresso "2" su di un lato.

FENROO 400 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, a bordo smussato, con impresso "4" su di un lato.

FENROO 600 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, a bordo smussato, con impresso "6" su di un lato.

FENROO 800 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, a bordo smussato, con impresso "8" su di un lato.

Ogni compressa ha un diametro di circa 10 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FENROO è indicato per il trattamento delle esacerbazioni transitorie di dolore (Breakthrough Pain - Dolore Episodico Intenso – DEI) negli adulti oncologici, già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro.

Con Dolore Episodico Intenso (DEI) si intende un'esacerbazione temporanea del dolore che si aggiunge a un dolore di base persistente controllato con un altro medicinale.

I pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide sono quei pazienti 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 al giorno oppure una dose di un altro oppioide di pari efficacia analgesica per almeno una settimana.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 del fentanil. I pazienti vanno istruiti a non usare contemporaneamente, per il trattamento del DEI, due differenti formulazioni di fentanil, e ad eliminare, quando si passa a FENROO, qualsiasi preparato di fentanil prescritto per il DEI. Il numero di dosaggi delle compresse disponibili per i pazienti in ogni momento deve essere ridotto al minimo, onde evitare confusione e potenziale sovradosaggio.

Posologia

Titolazione della dose

Il dosaggio di fentanil in forma di compresse orosolubili deve essere aggiustato caso per caso fino ad ottenere una dose "ottimale" che offra un'adeguata analgesia e al tempo stesso minimizzi le reazioni avverse. Negli studi clinici, non è stato possibile prevedere la dose ottimale di fentanil per il DEI in base a quella giornaliera di mantenimento dell'oppioide.

I pazienti devono essere monitorati attentamente fino all'individuazione della dose ottimale.

Titolazione del dosaggio in pazienti che non passano da altri medicinali a base di fentanil

La dose iniziale di fentanil in forma di compresse orosolubili deve essere di 100 microgrammi, con ulteriori incrementi secondo necessità in base ai dosaggi disponibili (compresse da 100, 200, 400, 600 e 800 microgrammi).

Titolazione del dosaggio in pazienti che passano da altri medicinali a base di fentanil

A causa dei loro diversi profili di assorbimento, il passaggio da un farmaco all'altro non deve essere fatto secondo un rapporto di 1:1. Se il passaggio avviene da un altro preparato orale di fentanil citrato, è necessaria una titolazione indipendente del dosaggio di fentanil in forma di compresse orosolubili poiché la biodisponibilità dei due prodotti è significativamente diversa. Tuttavia, in questi pazienti si può considerare l'utilizzo di una dose iniziale superiore a 100 microgrammi.

Metodo per la titolazione del dosaggio

Nel corso della ricerca della dose ottimale, se entro 30 minuti dall'inizio della somministrazione di una singola compressa non si ottiene un'adeguata analgesia si deve usare una seconda compressa di fentanil in forma di compresse orosolubili di uguale dosaggio.

Se il trattamento di un episodio di DEI richiede più di una compressa, per il successivo episodio di DEI si deve considerare un aumento della dose facendo ricorso al dosaggio immediatamente superiore del medicinale.

Durante la ricerca del dosaggio ottimale si possono utilizzare combinazioni diverse di compresse: per trattare un singolo episodio di DEI durante la titolazione del dosaggio si possono utilizzare fino a quattro compresse da 100 microgrammi o fino a quattro compresse da 200 microgrammi, secondo il seguente schema:

- Se la prima compressa da 100 microgrammi non risulta efficace, il paziente può essere istruito a trattare il successivo episodio di DEI con due compresse da 100 microgrammi. Si raccomanda di collocare una compressa contro ciascuna guancia. Se tale dose viene stabilita essere quella ottimale, il trattamento dei successivi episodi di DEI può proseguire con una singola compressa orosolubile di fentanil da 200 microgrammi.
- Se una singola compressa orosolubile di fentanil da 200 microgrammi (oppure due compresse da 100 microgrammi) non risulta efficace, il paziente può essere istruito a trattare il successivo episodio di DEI con due compresse da 200 microgrammi (oppure quattro compresse da 100 microgrammi). Si raccomanda di collocare due compresse contro ciascuna guancia. Se tale dose viene stabilita essere quella ottimale, il trattamento dei successivi episodi di DEI può proseguire con una singola compressa orosolubile di fentanil da 400 microgrammi.
- Per la titolazione del dosaggio delle compresse da 600 e 800 microgrammi si devono utilizzare le compresse da 200 microgrammi.

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

Non utilizzare più di due compresse per trattare ogni singolo episodio di DEI, fatta eccezione per la fase di ricerca della dose ottimale, per la quale si possono utilizzare fino a quattro compresse come descritto sopra. I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con fentanil in forma di compresse orosolubili durante la titolazione.

Terapia di mantenimento

Una volta stabilita la dose ottimale durante la titolazione, i pazienti devono continuare con questo dosaggio utilizzando una singola compressa di quel dato dosaggio. Gli episodi di esacerbazione transitoria del dolore possono variare di intensità nel tempo e il dosaggio necessario di fentanil in forma di compresse orosolubili potrebbe quindi aumentare, a causa della progressione della neoplasia di base. In questi casi si può usare una seconda compressa dello stesso dosaggio. Nel caso in cui fosse necessaria una seconda compressa orosolubile di fentanil più volte di seguito, la dose abituale di mantenimento deve essere riaggiustata (come descritto nel seguito).

I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con fentanil in forma di compresse orosolubili durante la terapia di mantenimento.

Riaggiustamento della dose

La dose di mantenimento di fentanil in forma di compresse orosolubili deve essere aumentata qualora il paziente richieda più di una dose per episodio di DEI, per diversi episodi consecutivi. Per il riaggiustamento della dose si applicano gli stessi principi indicati per *la titolazione del dosaggio* (come descritto sopra).

Può essere necessario rivedere la dose del farmaco oppioide di base se il paziente presenta più di quattro episodi di DEI al giorno (24 ore).

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).

Sospensione della terapia

La terapia con fentanil in forma di compresse orosolubili deve essere sospesa immediatamente se il paziente non manifesta più episodi di dolore episodico intenso. Il trattamento del dolore di fondo persistente deve essere proseguito come prescritto.

Se è necessario sospendere tutte le terapie con oppioidi, il paziente deve essere attentamente monitorato dal medico per gestire il rischio di effetti da astinenza improvvisa.

Compromissione epatica e renale

Fentanil compresse orosolubili deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica o renale moderata o severa (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con xerostomia

Ai pazienti che presentano xerostomia si consiglia di bere dell'acqua per umettare il cavo orale prima della somministrazione di fentanil compresse orosolubili. Se tale raccomandazione non determina una dissoluzione appropriata, può essere indicata una terapia diversa.

Uso nei pazienti anziani (di età superiore a 65 anni)

Negli studi clinici è risultato che i pazienti di età superiore a 65 anni tendevano a richiedere una dose ottimale inferiore a quella necessaria per i soggetti più giovani. Si raccomanda particolare cautela nella ricerca del dosaggio ottimale di fentanil in forma di compresse orosolubili nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti a non aprire il blister fino al momento della collocazione della compressa in bocca.

Apertura del blister

I pazienti devono essere istruiti a NON tentare di spingere la compressa attraverso il blister, perché questo potrebbe danneggiare la compressa orosolubile. Il modo corretto per estrarre la compressa dal blister è il seguente:

Separare una unità del blister dall'intero blister distaccandola lungo le linee perforate. La singola unità del blister va quindi piegata in corrispondenza della linea stampata sulla pellicola posteriore dove indicato. Infine, per estrarre la compressa, si dovrà rimuovere la pellicola posteriore.

I pazienti devono essere avvertiti di non cercare di schiacciare o spezzare la compressa.

Una volta rimossa dal blister, la compressa non deve essere conservata, poiché non si può garantire la sua integrità, nonché per la possibilità di un'esposizione accidentale ad essa.

Somministrazione della compressa

I pazienti devono estrarre la compressa dall'unità del blister e collocare immediatamente l'intera compressa orosolubile di fentanil nella cavità buccale (vicino a un molare tra la guancia e la gengiva).

La compressa orosolubile di fentanil non deve essere succhiata, masticata o ingerita, poiché ciò comporterebbe concentrazioni plasmatiche minori rispetto a quando la compressa viene assunta come indicato.

La compressa orosolubile di fentanil deve essere collocata e trattenuta nella bocca per un periodo sufficiente a consentirne lo scioglimento, il che può richiedere fino a 30 minuti.

In alternativa la compressa può essere collocata sotto la lingua (vedere paragrafo 5.2).

Dopo 30 minuti, in presenza di residui della compressa orosolubile di fentanil, questi possono essere ingeriti con un bicchiere d'acqua.

Il tempo occorrente perché la compressa si disintegri completamente dopo la somministrazione a livello della mucosa orale, non sembra influenzare l'esposizione sistemica iniziale al fentanil.

I pazienti non devono assumere cibo e bevande mentre tengono in bocca la compressa.

In caso di irritazione della mucosa orale, si consiglia di cambiare la posizione della compressa nella bocca.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi, poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.
- Depressione respiratoria severa o pneumopatie ostruttive gravi.
- Trattamento del dolore acuto diverso dal DEI.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso accidentale nei bambini

Ai pazienti e a chi li assiste deve essere insegnato che le compresse orosolubili di fentanil contengono una quantità di principio attivo che può risultare fatale, specialmente a un bambino. Pertanto, occorre mantenere tutte le compresse fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Monitoraggio

Per ridurre al minimo i rischi di effetti indesiderati derivanti dagli oppioidi e per l'individuazione della dose ottimale, è indispensabile che i pazienti siano seguiti attentamente da parte del personale sanitario durante la fase di titolazione del dosaggio.

Terapia di mantenimento con oppioidi

È importante che la terapia di mantenimento con oppioidi per trattare il dolore persistente del paziente sia stata stabilizzata prima di iniziare la terapia con fentanil compresse orosolubili e che il paziente continui la terapia di mantenimento con oppioidi mentre assume le compresse orosolubili a base di fentanil.

Depressione respiratoria

Come con gli altri prodotti a base di fentanil, anche con fentanil in forma di compresse orosolubili una non corretta selezione dei pazienti (ad es. l'uso in pazienti non in terapia di mantenimento con oppioidi) e/o una somministrazione non appropriata hanno determinato esiti fatali.

Fentanil in forma di compresse orosolubili va usato soltanto per le condizioni specificate nella sezione 4.1.

Pneumopatia cronica ostruttiva

Si deve osservare particolare attenzione durante la titolazione del dosaggio di fentanil in forma di compresse orosolubili in pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva di grado non severo o con altre condizioni mediche

che li predispongono a depressione respiratoria, poiché anche dosi normalmente terapeutiche di fentanil compresse orosolubili possono diminuire ulteriormente la capacità respiratoria fino al punto di provocare un'insufficienza respiratoria.

Alcol

L'uso concomitante di alcol e fentanil può determinare un aumento degli effetti depressivi che possono comportare un esito fatale (vedere paragrafo 4.5).

Rischi della somministrazione concomitante con benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante degli oppioidi, FENROO incluso, con benzodiazepine o farmaci correlati può determinare sedazione profonda, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, una prescrizione concomitante di oppioidi e benzodiazepine o farmaci correlati deve essere effettuata soltanto in pazienti per i quali le opzioni terapeutiche alternative non sono idonee. Se si decide di prescrivere fentanil in concomitanza con benzodiazepine o farmaci correlati, scegliere le minime dosi efficaci e la durata minima di uso concomitante. I pazienti devono essere strettamente monitorati in merito ai segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione (vedere paragrafo 4.5).

Aumentata pressione endocranica, alterazioni dello stato di coscienza

Fentanil in forma di compresse orosolubili 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 aumentata 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.

Bradipatie

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

Compromissione epatica e renale

Inoltre, il fentanil in forma di compresse orosolubili deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica o renale. L'influenza della compromissione epatica e renale sulla farmacocinetica del medicinale non è stata valutata, ma, dopo somministrazione endovenosa, la clearance del fentanil è risultata modificata a causa delle alterazioni della clearance metabolica e delle proteine plasmatiche. Dopo somministrazione di fentanil compresse orosolubili, sia la compromissione renale che quella epatica possono aumentare la biodisponibilità del fentanil ingerito e diminuire la sua clearance sistemica, che potrebbe tradursi in un incremento e in un prolungamento degli effetti oppioidi. Di conseguenza, è necessario osservare particolare cautela durante la fase di titolazione del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica o renale di grado moderato o severo.

Particolare attenzione va prestata ai pazienti con ipovolemia e ipotensione.

Sindrome da serotonina

Si raccomanda cautela quando il fentanil in forma di compresse orosolubili viene co-somministrato con farmaci che agiscono sul sistema di neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome da serotonina potenzialmente fatale può svilupparsi in caso di uso concomitante 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 [MAO]). Questo può accadere alle dosi raccomandate.

La sindrome da serotonina 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 da serotonina, il trattamento con fentanil compresse orosolubili deve essere interrotto.

Tolleranza, dipendenza

Dopo somministrazione ripetuta di oppioidi come il fentanil, si possono sviluppare tolleranza e una dipendenza fisica e/o psicologica. La dipendenza iatrogena dopo uso terapeutico di oppioidi è una manifestazione nota.

Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di controllo insufficiente 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.

Anafilassi e ipersensibilità

Anafilassi e ipersensibilità sono state segnalate in associazione all'uso di prodotti orali transmucosali a base di fentanil (vedere paragrafo 4.8).

Ogni compressa orosolubile contiene 67,1 mg di sorbitolo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Agenti che influenzano l'attività del CYP3A4

Il fentanil viene metabolizzato principalmente attraverso il sistema dell'isoenzima del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), e pertanto delle interazioni possono verificarsi quando FENROO viene somministrato contemporaneamente ad agenti che influenzano l'attività del CYP3A4.

Induttori del CYP3A4

La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del CYP3A4 può ridurre l'efficacia di fentanil in forma di compresse orosolubili.

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di fentanil compresse orosolubili e inibitori del CYP3A4 potenti (ad es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir) o moderati (ad es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, succo di pompelmo e verapamil) può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil, con possibili serie reazioni avverse al medicinale, tra cui depressione respiratoria ad esito fatale. I pazienti trattati con fentanil compresse orosolubili insieme a inibitori sia potenti che moderati del CYP3A4 vanno controllati attentamente per un periodo prolungato. L'aumento del dosaggio deve essere effettuato con prudenza.

Agenti che possono aumentare gli effetti depressivi sul SNC

La co-somministrazione di fentanil con altri medicinali ad azione depressiva per il sistema nervoso centrale, tra cui altri oppioidi, sedativi o ipnotici (incluse le benzodiazepine), anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici ad azione sedativa e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi e portare ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

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

Agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi

L'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Essi hanno alta affinità per i recettori degli oppioidi con attività intrinseca relativamente bassa, e pertanto antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi di astinenza nei pazienti con dipendenza dagli oppioidi.

Agenti serotoninergici

La co-somministrazione 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 delle monoamino-ossidasi (MAO), può aumentare il rischio di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente fatale. Fentanil in forma di compresse orosolubili non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto IMAO nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un grave ed imprevedibile potenziamento da parte degli IMAO.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di fentanil nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani. Fentanil compresse orosolubili non deve essere usato in gravidanza, a meno che non sia espressamente necessario.

Con l'uso a lungo termine di fentanil durante la gravidanza esiste il rischio di sindrome neonatale da sospensione di oppioidi, che può essere potenzialmente fatale se non viene diagnosticata e trattata e richiede un trattamento in conformità ai protocolli redatti dagli specialisti in neonatologia. Se è necessario l'uso di oppioidi per un periodo prolungato in una donna in gravidanza, informare la paziente del rischio di sindrome neonatale da sospensione di oppioidi e verificare che sia disponibile il trattamento idoneo (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di non utilizzare fentanil durante il travaglio e il parto (parto cesareo incluso), poiché il fentanil attraversa la placenta e può provocare depressione respiratoria nel feto. In caso di somministrazione di fentanil in forma di compresse orosolubili, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il neonato.

Allattamento

Il fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato al seno. Il fentanil non deve essere utilizzato dalle donne che allattano al seno, e l'allattamento non va ripreso fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi alla fertilità negli esseri umani. Negli studi condotti su animali la fertilità maschile è risultata negativamente influenzata (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose (ad es. guidare veicoli o usare macchinari). Si devono avvisare i pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari qualora durante la terapia con fentanil in forma di compresse orosolubili si manifestino sonnolenza, senso di sbandamento o disturbi visivi, e di non guidare veicoli e usare macchinari fino a quando non abbiano verificato le proprie reazioni al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Con fentanil compresse orosolubili ci si può aspettare che compaiano le reazioni avverse tipiche dei farmaci oppioidi. Spesso tali effetti scompaiono o diminuiscono di intensità con l'uso continuato del medicinale, una volta individuata la dose ottimale per il paziente. Tuttavia, le reazioni avverse più gravi consistono in depressione respiratoria (che può tradursi in apnea o arresto respiratorio), depressione circolatoria, ipotensione e shock, e pertanto tutti i pazienti devono essere controllati attentamente per tali effetti.

Gli studi clinici su fentanil in forma di compresse orosolubili sono stati disegnati in modo da valutarne la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del DEI, e tutti i pazienti assumevano contemporaneamente, per il controllo del dolore cronico, altri farmaci oppioidi come morfina a rilascio prolungato o fentanil transdermico. Non è quindi possibile separare in maniera definitiva gli effetti dovuti esclusivamente a fentanil compresse orosolubili.

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con fentanil compresse orosolubili e/o con altri preparati contenenti fentanil durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono elencate per classificazione per sistemi ed organi e per frequenza secondo la terminologia e la convenzione MedDRA. (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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili); all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità:

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$,	Raro (\geq 1/10.000,	Non nota (la frequenza non
--	--	--	---	--	---

			<1/100)	<1/1.000)	può essere valutata sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Candidosi orale	Faringite	Pustole orali	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Neutropenia	Trombocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità*	
Patologie endocrine				Ipogonadismo	Insufficienza surrenalica, deficit androgenico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansia Stato confusionale Insonnia	Umore euforico nervosismo Allucinazioni Allucinazioni visive Alterazioni dello stato mentale Disorientamento		Tossicodipendenza (dipendenza)* Abuso di farmaci
Patologie del sistema nervoso	Capogiri Mal di testa	Disgeusia Sonnolenza Letargia Tremore Sedazione Ipoestesia Emicrania	Riduzione del livello di coscienza Disturbo dell'attenzione Disturbo dell'equilibrio Disartria	Disturbo cognitivo Disfunzione motoria	Perdita di coscienza* Convulsioni
Patologie dell'occhio			Alterazioni della visione Iperemia oculare Visione offuscata Acuità visiva ridotta	Sensibilità oculare anormale Fotopsia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini Tinnito Fastidio all'orecchio		
Patologie cardiache		Tachicardia	Bradicardia		
Patologie vascolari		Ipotensione Ipertensione	Arrossamento Vampate di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Dolore laringofaringeo	Depressione respiratoria Sindrome apneica durante il sonno		Arresto respiratorio*
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Stitichezza Stomatite Bocca secca Diarrea Dolore addominale Malattia da reflusso gastroesofageo Disturbo gastrico Dispepsia	Ileo Ulcerazioni al cavo orale Ipoestesia orale Fastidio orale Alterazione del colore della mucosa orale Disturbi dei tessuti molli della bocca Glossodinia	Vesciche sulla mucosa orale Labbra secche	

		Mal di denti	Vescicole della lingua Dolore alle gengive Ulcerazione della lingua Patologie della lingua Esofagite Labbra screpolate Patologie dei denti		
Patologie epatobiliari			Dilatazione biliare		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi Eruzione cutanea	Sudori freddi Tumefazione del viso Prurito generalizzato Alopecia	Onicoressi	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia Dolore alla schiena	Contrazioni muscolari Debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di applicazione comprendenti sanguinamento, dolore, ulcerazione, irritazione, parestesia, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche	Edema periferico Affaticamento Astenia Sindrome da astinenza da droghe* Brividi	Malessere Lentezza Fastidio al torace Sentirsi strano Sentirsi nervoso Sete Sentire freddo Sentire caldo		Piressia Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Esami diagnostici		Riduzione ponderale	Riduzione della conta piastrinica Aumento della frequenza cardiaca Diminuzione dell'ematocrito Riduzione dell'emoglobina		
Traumatismo, avvelenamento e complicanze operative		Cadute			

* Vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi come il fentanil possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica (vedere paragrafo 4.4).

Con fentanil transmucosale sono stati osservati sintomi da astinenza da oppioidi, quali nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione.

Perdita di coscienza e arresto respiratorio sono stati osservati nel contesto del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).

Reazioni di ipersensibilità sono state segnalate nell'esperienza post-marketing, tra cui rash, eritema, gonfiore di labbra e viso e orticaria (vedere paragrafo 4.4).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi di sovradosaggio del fentanil sono prevedibilmente simili in natura a quelli osservati per il fentanil e per altri oppioidi somministrati per via endovenosa e consistono in un prolungamento delle sue azioni farmacologiche, essendo gli effetti significativi più gravi: alterato stato mentale, perdita di coscienza, ipotensione, depressione respiratoria, distress respiratorio e insufficienza respiratoria, cui è seguita la morte.

Trattamento

Il trattamento immediato del sovradosaggio di oppioidi consiste nella rimozione della compressa orosolubile di fentanil se ancora in bocca, nell'assicurarsi che le vie respiratorie siano libere, nella stimolazione fisica e verbale del paziente, nella valutazione del livello di coscienza, dello status ventilatorio e circolatorio, e in una ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessaria.

Sovradosaggio (ingestione accidentale) nelle persone che non hanno mai fatto uso di oppioidi

Per il trattamento del sovradosaggio (ingestione accidentale) nelle persone che non hanno mai fatto uso di oppioidi, è necessario reperire un accesso endovenoso e trattare con naloxone o con un altro antagonista degli oppioidi, secondo le indicazioni cliniche. La durata della depressione respiratoria dopo un sovradosaggio del medicinale può essere più lunga degli effetti dell'antagonista degli oppioidi (ad es. l'emivita del naloxone varia da 30 a 81 minuti), e pertanto può essere necessario ripeterne la somministrazione. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del singolo antagonista oppioide per le informazioni relative al suo uso in tale circostanza.

Sovradosaggio in pazienti in trattamento con oppioidi

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti in trattamento con oppioidi, si deve reperire un accesso endovenoso. L'uso giudizioso del naloxone o di un altro antagonista oppioide può essere giustificato in alcuni casi, ma questo è associato al rischio di provocare una sindrome acuta da sospensione. Sebbene dopo l'uso di fentanil in forma di compresse orosolubili non sia stata osservata rigidità muscolare tale da interferire sulla respirazione, questa è possibile con il fentanil e con altri oppioidi. In tale caso, questa dovrà essere trattata con la ventilazione assistita, con un antagonista oppioide e, quale ultima alternativa, con un bloccante neuromuscolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; oppioidi, codice ATC N02AB03.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il fentanil è un analgesico oppioide, che interagisce principalmente con il recettore- μ per gli oppioidi. Le sue principali azioni terapeutiche sono l'analgesia e la sedazione. Gli effetti farmacologici secondari sono: depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, 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'aumentata tolleranza verso gli oppioidi. La rapidità con la quale si sviluppa la tolleranza varia notevolmente da un soggetto all'altro. Di conseguenza, la dose di fentanil compresse orosolubili deve essere titolata per ciascun singolo soggetto in modo da ottenere l'effetto desiderato (vedere paragrafo 4.2).

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

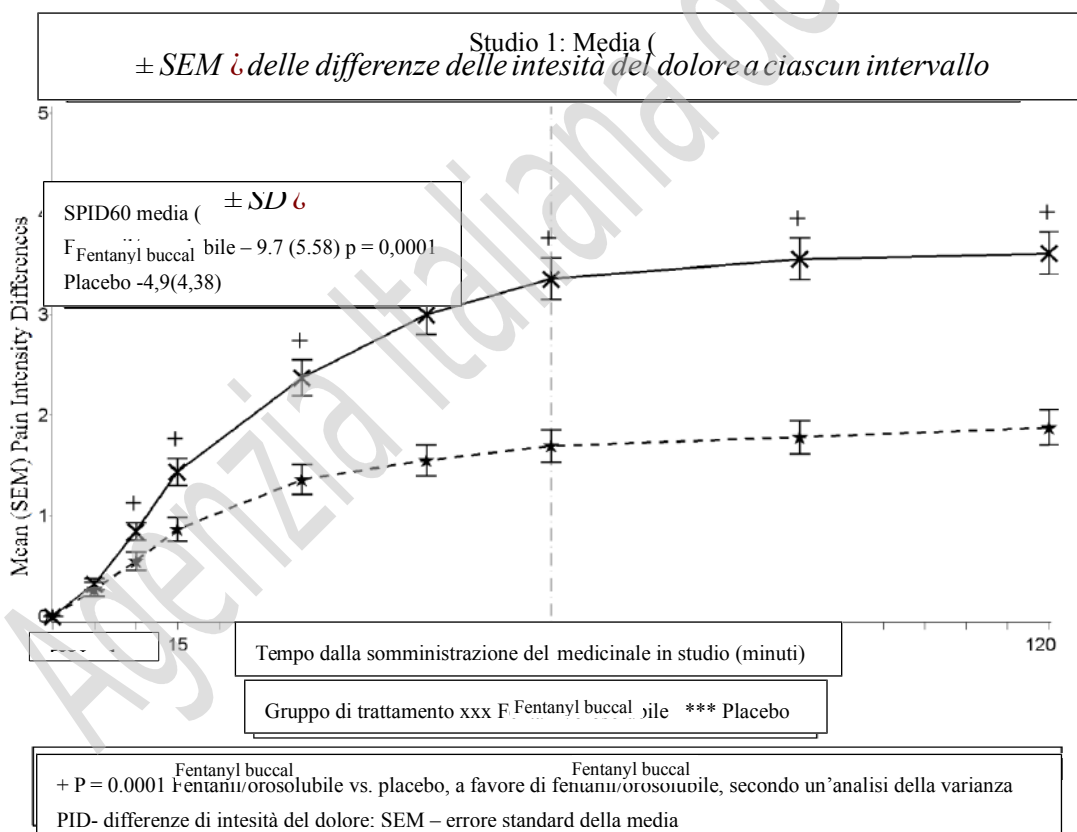
Gli oppioidi possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale o –l'asse gonadico. Le alterazioni che possono essere osservate comprendono l'aumento della prolattina sierica e la riduzione del cortisolo e del testosterone plasmatico. Queste alterazioni ormonali possono indurre segni e sintomi clinici (vedere anche paragrafo 4.8).

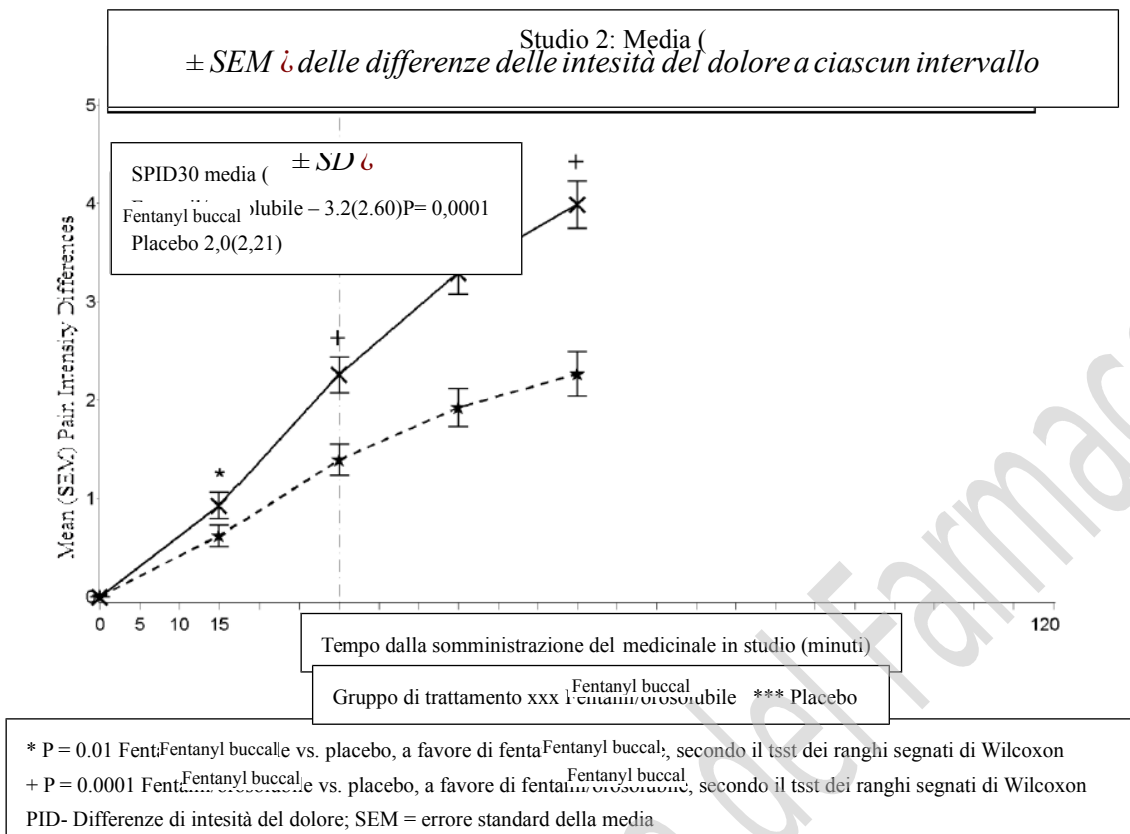
Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di fentanil in forma di compresse orosolubili sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'inizio dell'episodio di esacerbazione del dolore. L'uso preventivo di fentanil in forma di compresse orosolubili per gli episodi prevedibili di dolore non è stato studiato nei trial clinici. Sono stati condotti due studi cross-over in doppio-cieco, randomizzati e controllati verso placebo su un totale di 248 pazienti che soffrivano di DEI e cancro e che presentavano in media da 1 a 4 episodi di DEI al giorno, mentre erano trattati con una terapia di mantenimento a base di oppioidi. Durante una fase iniziale in aperto è stata stabilita per ciascun paziente la dose ottimale di fentanil in forma di compresse orosolubili. I pazienti per i quali era stata individuata la dose ottimale sono passati alla fase in doppio-cieco dello studio. La principale variabile di efficacia era la valutazione dell'intensità del dolore da parte del paziente. I pazienti hanno valutato il dolore su una scala a 11 punti. Per ciascun episodio di DEI, l'intensità del dolore è stata valutata sia prima della somministrazione, sia a diversi intervalli di tempo dopo di essa.

Per il 67% dei pazienti è stato possibile determinare una dose ottimale.

Nello studio clinico pivotal (studio 1) l'endpoint primario era rappresentato dalla media delle somme delle differenze dei punteggi relativi all'intensità del dolore, dal momento della somministrazione del medicinale fino a 60 minuti dopo (compresi) (SPID60), è risultato statisticamente significativo rispetto al placebo (P <0,0001).





Nel secondo studio pivotale (studio 2), l'endpoint principale era rappresentato dallo SPID30, che è risultato anch'esso statisticamente significativo rispetto al placebo ($p < 0.0001$).

Un miglioramento statisticamente significativo delle differenze di intensità del dolore è stato osservato con fentanil compresse orosolubili, rispetto al placebo, già a 10 minuti nello studio 1 e già a 15 minuti (primo intervallo rilevato) nello studio 2. Tali osservazioni sono rimaste significative in ciascun successivo intervallo in entrambi gli studi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

Il fentanil è altamente lipofilo e può essere assorbito molto rapidamente dalla mucosa orale e più lentamente per la via gastrointestinale convenzionale. Esso va incontro a un metabolismo di primo passaggio epatico e intestinale, e i suoi metaboliti non contribuiscono ai suoi effetti terapeutici.

Il tempo di permanenza (definito come tempo necessario perché la compressa si disintegri completamente dopo la somministrazione orale) non influisce sulla precocità dell'esposizione sistemica al fentanil. Uno studio comparativo tra una compressa orosolubile di fentanil da 400 microgrammi sia per via buccale (cioè, tra guancia e gengiva) che sublinguale ha soddisfatto i criteri di bioequivalenza.

L'effetto della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di fentanil compresse orosolubili non è stato studiato.

Assorbimento:

Dopo la somministrazione per mucosa orale di fentanil compresse orosolubili, il fentanil viene prontamente assorbito con una biodisponibilità assoluta del 65%. Il profilo di assorbimento di fentanil compresse orosolubili è in gran parte il risultato di un rapido assorbimento iniziale dalla mucosa orale, con raggiungimento dei picchi della concentrazione plasmatica dopo prelievo venoso generalmente entro un'ora dalla somministrazione oromucosale. Circa il 50% della dose totale somministrata viene rapidamente assorbito attraverso la mucosa divenendo disponibile sistemicamente. L'altro 50% della dose totale viene ingerito ed è assorbito lentamente attraverso il tratto gastrointestinale. Circa il 30% della quantità ingerita (il

50% della dose totale) sfugge all'eliminazione epatica e intestinale di primo passaggio e diviene disponibile sistemicamente.

I principali parametri farmacocinetici sono illustrati nella tabella seguente.

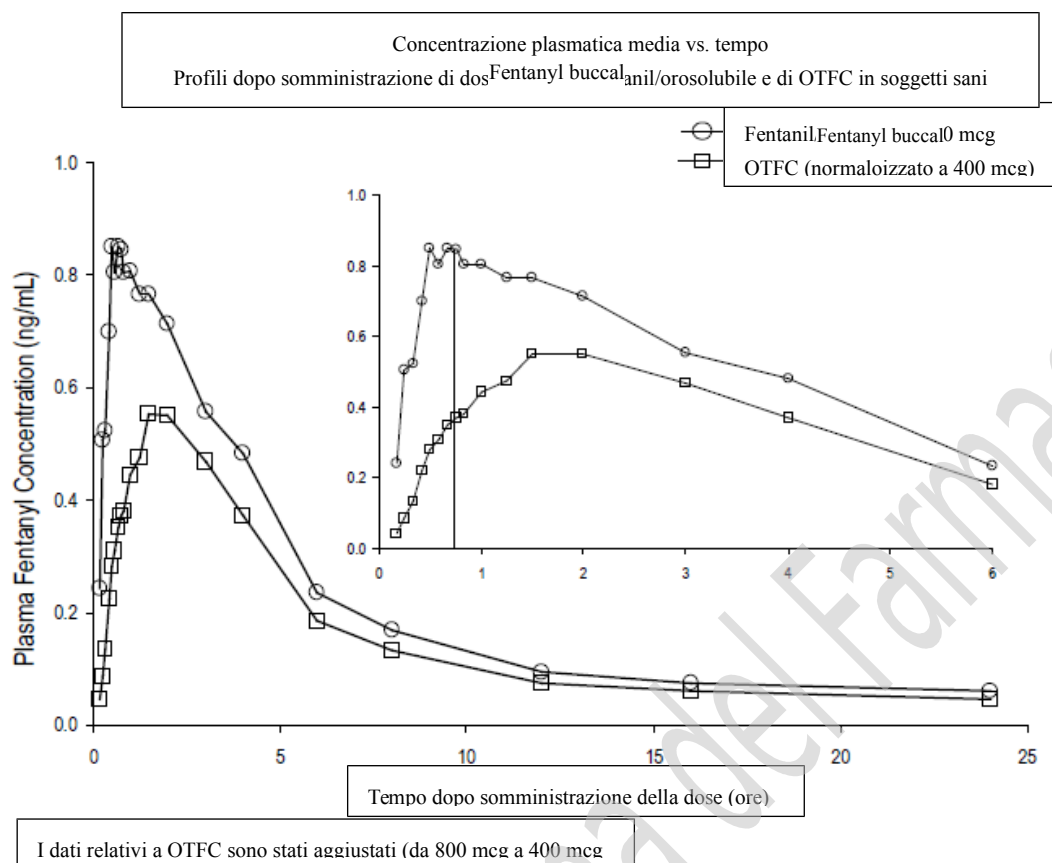
Parametri farmacocinetici in soggetti adulti trattati con fentanil compresse orosolubili*

Parametro farmacocinetico (media):	Fentanil compresse orosolubili 400 microgrammi
Biodisponibilità assoluta	65% ($\pm 20\%$)
Frazione assorbita attraverso la mucosa	48% ($\pm 31.8\%$)
T_{max} (minuti) **	46.8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1.02 (± 0.42)
AUC_{0-tmax} (ng.hr/ml)	0.40 (± 0.18)
AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	6.48 (± 2.98)

* Riferiti a campioni di sangue venoso (plasma). Le concentrazioni sieriche di fentanil erano più alte di quelle plasmatiche: nel siero, AUC e C_{max} erano superiori del 20% e del 30% circa, rispettivamente, a quelle plasmatiche. Non si conosce la ragione di questa differenza.

** Dati del T_{max} presentati come mediana (range).

Negli studi di farmacocinetica condotti per confrontare la biodisponibilità assoluta e relativa di fentanil compresse orosolubili e del fentanil citrato transmucosale orale (OTFC), la velocità e l'entità dell'assorbimento del fentanil in forma di compresse orosolubili hanno dimostrato un'esposizione superiore del 30%–50% a quella osservata per l'OTFC. Se il passaggio avviene da un altro preparato orale di fentanil citrato, è necessaria una titolazione indipendente del dosaggio di fentanil in forma di compresse orosolubili poiché la biodisponibilità dei due prodotti è significativamente diversa. Tuttavia, in questi pazienti si può considerare l'utilizzo di una dose iniziale superiore a 100 microgrammi.



Differenze di esposizione sono state osservate in uno studio clinico con fentanyl compresse orosolubili condotto in pazienti con mucosite di grado 1. C_{max} e AUC_{0-8} erano, rispettivamente, dell'1% e del 25% più elevate nei pazienti con mucosite che in quelli senza mucosite. Le differenze osservate non erano clinicamente significative.

Distribuzione

Il fentanyl è altamente lipofilo e si distribuisce facilmente oltre il sistema vascolare, con un ampio volume di distribuzione apparente. Dopo somministrazione orale di fentanyl compresse orosolubili, il fentanyl va incontro a una rapida distribuzione iniziale, che è espressione di un equilibrio del fentanyl tra il plasma e i tessuti ad alta perfusione (cervello, cuore e polmoni). Successivamente, il fentanyl è ridistribuito tra il comparto dei tessuti profondi (muscolo e adipe) e il plasma. Il fentanyl si lega alle proteine plasmatiche per l'80-85%. La principale proteina di legame è l'alfa-1-glicoproteina acida, ma sia l'albumina che le lipoproteine vi contribuiscono anch'esse in parte. La frazione libera del fentanyl aumenta con l'acidosi.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche dopo somministrazione orale di fentanyl compresse orosolubili non sono state caratterizzate attraverso studi clinici. Il fentanyl viene metabolizzato nel fegato e nella mucosa intestinale a norfentanyl dall'isoforma CYP3A4. Negli studi condotti su animali, il norfentanyl non risulta farmacologicamente attivo. Oltre il 90% della dose di fentanyl somministrata viene eliminato, dopo biotrasformazione in metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati.

Eliminazione

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

Dopo somministrazione di fentanyl compresse orosolubili, la fase terminale dell'eliminazione del fentanyl è il risultato della ridistribuzione tra il plasma e il compartimento dei tessuti profondi. Tale fase di eliminazione è lenta, con un'emivita di eliminazione finale media $t_{1/2}$ di circa 22 ore dopo somministrazione orale della formulazione effervescente, e di circa 18 ore dopo somministrazione endovenosa. La clearance plasmatica totale del fentanyl dopo somministrazione endovenosa è di circa 42 L/h

Linearità/non linearità

Da 100 a 1000 microgrammi è stata dimostrata una dose-proporzionalità.

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 cancerogenicità.

Studi di tossicità sullo sviluppo embriofetale, condotti in ratti e conigli, non hanno evidenziato malformazioni o variazioni di sviluppo indotte dal medicinale somministrato durante il periodo dell'organogenesi.

In uno studio sulla fertilità e lo sviluppo embrionale iniziale, condotto in ratti, un effetto mediato dai maschi è stato osservato con dosi elevate (300 microgrammi/kg/die,s.c.) ed è ritenuto secondario agli effetti sedativi del fentanil negli studi sugli animali.

In studi sullo sviluppo pre- e post-natale di ratti, la sopravvivenza della prole risultava significativamente ridotta a dosaggi che causavano grave tossicità materna. Ulteriori reperti, a dosi tossiche per le madri, erano sviluppo fisico, funzioni sensoriali, riflessi e comportamento ritardati nei discendenti di prima generazione. Tali effetti potrebbero essere indiretti, dovuti ad alterata assistenza materna e/o a ridotto allattamento, oppure una conseguenza diretta del fentanil sui nati.

Gli studi di cancerogenicità (test biologico alternativo dermico di 26 settimane in topi transgenici Tg.AC; 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

Mannitolo
Sorbitolo
Acido citrico anidro
Macrogol
L-arginina
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore.

Blister di alluminio laminato con PVC/foglio di alluminio/poliammide/carta PVC/ rivestimento in poliestere.

Le confezioni con blister sono fornite in scatole da 4 o 28 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale utilizzato o non utilizzato perché non più necessario, e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047963018 - "100 Microgrammi Compresse Orosolubili" 4 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963020 - "100 Microgrammi Compresse Orosolubili" 28 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963032 - "200 Microgrammi Compresse Orosolubili" 4 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963044 - "200 Microgrammi Compresse Orosolubili" 28 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963057 - "400 Microgrammi Compresse Orosolubili" 4 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963069 - "400 Microgrammi Compresse Orosolubili" 28 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963071 - "600 Microgrammi Compresse Orosolubili" 4 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963083 - "600 Microgrammi Compresse Orosolubili" 28 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963095 - "800 Microgrammi Compresse Orosolubili" 4 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc
047963107 - "800 Microgrammi Compresse Orosolubili" 28 Compresse In Blister
Pvc/Al/Pa/Pvc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO