

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili

Ciascuna compressa orosolubile contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 10 mg di sodio.

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili

Ciascuna compressa orosolubile contiene 200 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 20 mg di sodio.

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili

Ciascuna compressa orosolubile contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 20 mg di sodio.

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili

Ciascuna compressa orosolubile contiene 600 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 20 mg di sodio.

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili

Ciascuna compressa orosolubile contiene 800 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 20 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orosolubile.

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, con superfici piate a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "1".

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, con superfici piate a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "2".

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, con superfici piate a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "4".

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, con superfici piate a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "6".

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili

Compressa bianca, rotonda, con superfici piate a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "8".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Effentora 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.

Per "esacerbazione transitoria di dolore" o "dolore episodico intenso" 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 Effentora, 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 del dosaggio

Il dosaggio di Effentora 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 Effentora 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 ad Effentora dopo avere usato altri medicinali a base di fentanil

La dose iniziale di Effentora 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 ad Effentora dopo aver usato 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 Effentora, 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 Effentora 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 di Effentora da 200 microgrammi.
- Se una singola compressa di Effentora 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 di Effentora 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 Effentora 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 di Effentora necessario potrebbe quindi aumentare, a causa della progressione della neoplasia di base. In questi casi si può usare una seconda compressa di Effentora dello stesso dosaggio. Nel caso in cui fosse necessaria una seconda compressa di Effentora 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 Effentora durante la terapia di mantenimento.

Riaggiustamento della dose

La dose di mantenimento di Effentora 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).

Durata e obiettivi del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con Effentora deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso, e un piano per la conclusione del

trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, vi deve essere un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4). Effentora non deve essere utilizzato più a lungo del necessario.

Sospensione della terapia

La terapia con Effentora 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 o renale

Effentora 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 Effentora. Se tale raccomandazione non determina un'effervescenza 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 Effentora nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

La compressa di Effentora, una volta esposta all'umidità, utilizza una reazione effervescente per rilasciare la sostanza attiva. I pazienti vanno quindi istruiti a non aprire il blister fino al momento della collocazione della compressa nella 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 di Effentora nella cavità buccale (vicino a un molare tra la guancia e la gengiva).

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

Effentora deve essere collocato e trattenuto nella bocca per un periodo sufficiente per consentire lo scioglimento della compressa, che generalmente avviene in 14-25 minuti.

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

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

Il tempo occorrente perché la compressa si disintegri completamente dopo la somministrazione per 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

- Impersensibilità al principio attivo o ad 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.
- Pazienti trattati con medicinali contenenti sodio oxibato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa dei rischi, inclusi gli esiti fatali, associati all'esposizione accidentale, all'uso improprio e all'abuso, è necessario raccomandare ai pazienti e alle persone che li assistono di conservare Effentora in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altri.

Uso accidentale nei bambini

Ai pazienti e a chi li assiste deve essere insegnato che Effentora contiene 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 Effentora e che il paziente continui la terapia di mantenimento con oppioidi mentre assume Effentora. Il prodotto non deve essere somministrato a pazienti che non seguono una terapia di mantenimento con oppioidi in quanto in questo caso il rischio di depressione respiratoria e morte è maggiore.

Depressione respiratoria

Come per tutti gli oppioidi, esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso del fentanil. Come con gli altri prodotti a base di fentanil, anche con Effentora 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.
Effentora 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 Effentora in pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva di grado non severo o in altre condizioni mediche che li predispongono a depressione respiratoria, poiché anche dosi normalmente terapeutiche di Effentora possono diminuire ulteriormente la capacità respiratoria fino al punto di provocare un'insufficienza respiratoria.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, come apnea centrale nel sonno (*Central Sleep Apnoea*, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

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, Effentora 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 Effentora 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

Effentora 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 una esigenza clinica.

Bradiparitmie

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

Compromissione epatica o renale

Inoltre, Effentora deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza epatica o renale. L'influenza dell'insufficienza 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 Effentora, sia l'insufficienza 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 insufficienza 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 Effentora viene 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 [IMAO]). 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 Effentora deve essere interrotto.

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Dopo somministrazione ripetuta di oppioidi si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica. L'abuso di fentanil può verificarsi in modo simile a quello di altri oppioidi e tutti i pazienti trattati con oppioidi devono essere monitorati per eventuali segni di abuso e dipendenza. I pazienti a maggior rischio di abuso di oppioidi possono essere ugualmente trattati in modo appropriato con oppioidi ma devono essere sottoposti a un monitoraggio aggiuntivo per eventuali segni di uso scorretto, abuso o dipendenza.

L'uso ripetuto di Effentora può dare luogo al disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder*, OUD). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso errato intenzionale di Effentora può comportare un sovradosaggio e/o il decesso. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con precedenti personali o familiari (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (compresi i disturbi da uso di alcol), negli attuali consumatori di tabacco o in pazienti con storia personale di altri disturbi della salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con Effentora e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente gli obiettivi e un piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

I pazienti dovranno essere monitorati per rilevare eventuali segni di un comportamento di ricerca dei farmaci (ad es. richieste troppo ravvicinate di una nuova fornitura). Ciò include il riesame degli oppioidi concomitanti e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si consiglia di prendere in considerazione il consulto con un esperto di problemi di assuefazione.

Effetti endocrini

Gli oppioidi possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o ipotalamo-ipofisi-gonadi. Tra le alterazioni che si possono osservare vi sono un aumento della prolattina sierica e una riduzione del cortisolo e del testosterone plasmatici. Queste alterazioni ormonali possono avere come conseguenza segni e sintomi clinici.

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 della indicato ridurre le dosi, 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).

Eccipienti(i)

Sodio

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio per compressa orosolubile equivalente a 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili

Questo medicinale contiene 20 mg di sodio per compressa orosolubile equivalente a 1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 Effentora 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 Effentora.

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di Effentora 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 Effentora 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, gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi e può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante degli oppioidi con medicinali sedativi come le benzodiazepine o i farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa degli effetti depressivi additivi 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 (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente fatale. Effentora 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.

Sodio oxibato

L'uso concomitante di medicinali contenenti sodio oxibato e fentanil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sodio oxibato deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con Effentora.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di fentanil in donne in gravidanza non sono in numero adeguato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Effentora non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Con l'uso a lungo termine di fentanil durante la gravidanza esiste il rischio disindrome 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 Effentora, 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 effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare 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 Effentora siano presenti 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 Effentora 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 Effentora 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 Effentora.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Effentora 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	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi orale	Faringite	Pustole orali	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Neutropenia	Piastrinopenia		
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	Euforia Nervosismo Allucinazioni Allucinazioni visive Alterazioni dello stato mentale Disorientamento		Tossicodipendenza (dipendenza)* Abuso di farmaci (vedere paragrafo 4.4) Delirio
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea	Disgeusia Sonnolenza Letargia Tremore Sedazione Ipoestesia Emicrania	Depressione del livello di coscienza Disturbi dell'attenzione Disturbi dell'equilibrio Disartria	Disturbi cognitivi Disfunzione motoria	Perdita di coscienza* Convulsione

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi Iperemia oculare Visione offuscata Acuità visiva ridotta	Sensibilità oculare anormale Fotopsia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine Tinnito Fastidio auricolare		
Patologie cardiache		Tachicardia	Bradicardia		
Patologie vascolari		Ipotensione Ipertensione	Rossore Vampate di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Dolore faringolaringeo	Depressione respiratoria Sindrome da apnea del sonno		Arresto respiratorio*
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Costipazione Stomatite Bocca secca Diarrea Dolore addominale Malattia da reflusso gastroesofageo Fastidio allo stomaco Dispepsia Mal di denti	Ileo Ulcerazioni nella bocca Ipoestesia orale Fastidio orale Alterazione del colore della mucosa orale Disturbi dei tessuti molli della bocca Glossodinia Vescicole della lingua Dolore alle gengive Ulcerazione della lingua Patologie della lingua Esofagite Labbra screpolate Patologie dei denti	Vesciche sulla mucosa orale Labbra secche	
Patologie epatobiliari			Dilatazione biliare		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi Rash	Sudore freddo Tumefazione del viso Prurito generalizzato Alopecia	Onicoressi	

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
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 neonatale da sospensione (vedere paragrafo 4.6) Tolleranza al farmaco
Esami diagnostici		Calo ponderale	Diminuzione del numero di piastrine Aumento della frequenza cardiaca Diminuzione dell'ematocrito Diminuzione dell'emoglobina		
Traumatismo, avvelenamento o complicazioni da procedura		Cadute			
* Vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate					

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tolleranza

Con l'uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di Effentora può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (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 riportato nell'[allegato V](#).

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, essendogli effetti significativi più gravi: alterato stato mentale, perdita di coscienza, coma, ipotensione, depressione respiratoria, distress respiratorio e insufficienza respiratoria, cui è seguita la morte.

In caso di sovradosaggio di fentanil sono stati osservati episodi di respiro di Cheyne-Stokes, specialmente nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca. Con il sovradosaggio di fentanil è stata osservata anche leucoencefalopatia tossica.

Trattamento

Il trattamento immediato del sovradosaggio di oppioidi consiste nella rimozione della compressa orosolubile Effentora 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 Effentora 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 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 Effentora 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.

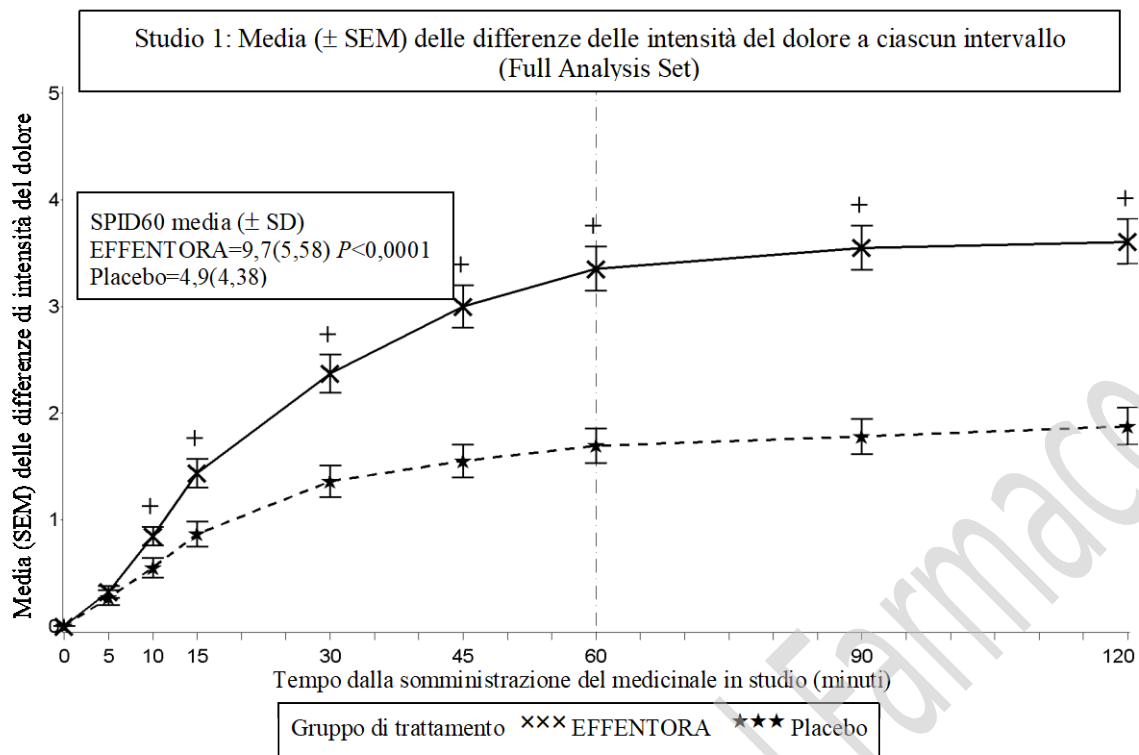
Gli oppioidi possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale o -l'asse gonadico. Le alterazioni che possono essere osservate comprendono l'aumento della prolattina sierica e la riduzione del cortisolo e del testosterone plasmatico. Queste alterazioni ormonali possono indurre segni e sintomi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

Efficacia e sicurezza clinica

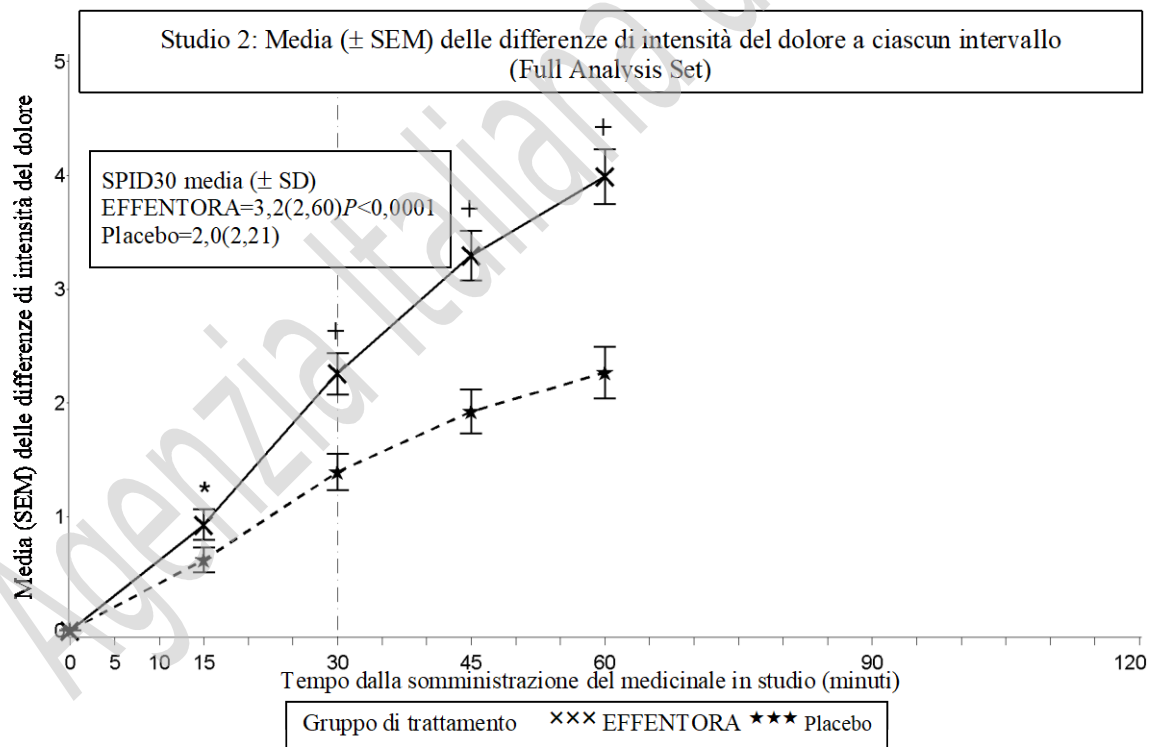
La sicurezza e l'efficacia di Effentora sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'inizio dell'episodio di esacerbazione del dolore. L'uso preventivo di Effentora per gli episodi prevedibili di dolore non è stato studiato nei trial clinici. Sono stati condotti due studi cross-over 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 Effentora. 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 ($P < 0,0001$).



+ $P<0,0001$ EFFENTORA vs placebo, a favore di EFFENTORA, secondo un'analisi della varianza
PID=differenze di intensità del dolore; SEM=errore standard della media



* $P<0,01$ EFFENTORA vs placebo, a favore di EFFENTORA, secondo il test dei ranghi segnati di Wilcoxon
+ $P<0,0001$ EFFENTORA vs placebo, a favore di EFFENTORA, secondo il test dei ranghi segnati di Wilcoxon
PID=Differenze di intensità del dolore; SEM= errore standard della media

Nel secondo studio pivotal (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 Effentora, 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.

Effentora utilizza una tecnica di rilascio del principio attivo che sfrutta una reazione effervescente che potenzia la velocità e la quantità di fentanil assorbita attraverso la mucosa orale. Variazioni transitorie del pH che accompagnano la reazione effervescente possono ottimizzare lo scioglimento della compressa (con pH minore) e la permeazione della membrana (con pH maggiore).

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 Effentora compresse 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 Effentora non è stato studiato.

Assorbimento:

Dopo la somministrazione per mucosa orale di Effentora, il fentanil viene prontamente assorbito con una biodisponibilità assoluta del 65%. Il profilo di assorbimento di Effentora 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.

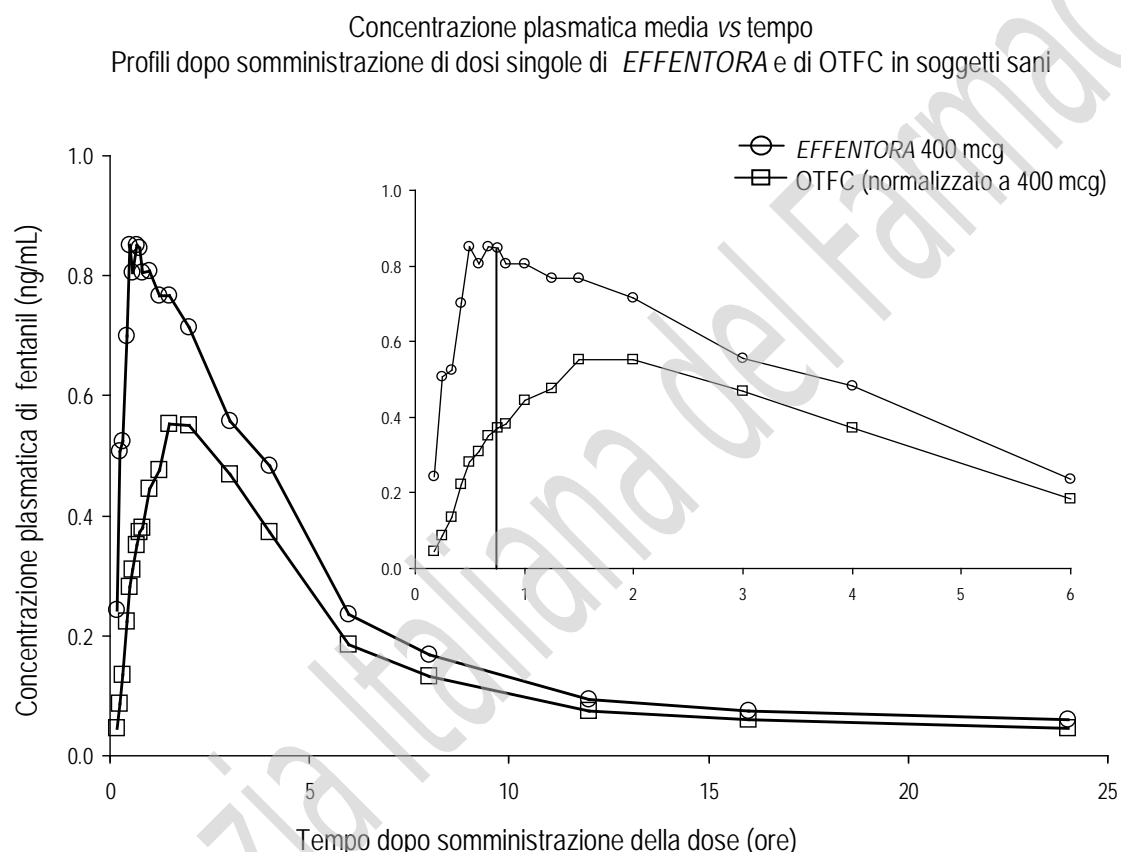
Parametri farmacocinetici* in soggetti adulti trattati con Effentora

Parametro farmacocinetico (media)	Effentora 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 ($\pm 0,42$)
AUC_{0-tmax} (ng·h/ml)	0,40 ($\pm 0,18$)
AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	6,48 ($\pm 2,98$)

* 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 Effentora e del fentanil citrato transmucosale orale (OTFC), la velocità e l'entità dell'assorbimento del fentanil in Effentora hanno dimostrato un'esposizione superiore del 30%–50% a quella osservata per l'OTFC. In caso di passaggio da un altro preparato di fentanil citrato, è necessario eseguire una titolazione indipendente del dosaggio di Effentora, poiché la biodisponibilità dei prodotti è significativamente diversa. Tuttavia, in questi pazienti può essere presa in considerazione una dose iniziale superiore a 100 microgrammi.



I dati relativi a OTFC sono stati aggiustati (da 800 mcg a 400 mcg)

Differenze di esposizione sono state osservate in uno studio clinico con Effentora condotto in pazienti con mucosite di grado 1. C_{max} e AUC₀₋₈ 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 fentanil è altamente lipofilo e si distribuisce facilmente oltre il sistema vascolare, con un ampio volume di distribuzione apparente. Dopo somministrazione orale di Effentora, 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 adipi) 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 sia l'albumina che le lipoproteine vi contribuiscono anch'esse in parte. La frazione libera del fentanil aumenta con l'acidosi.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche dopo somministrazione orale di Effentora non sono state caratterizzate attraverso studi clinici. 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 eliminato, dopo biotrasformazione in metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati.

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa di fentanil, 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 con le feci è meno importante.

Dopo somministrazione di Effentora, la fase terminale dell'eliminazione del fentanil è il risultato della redistribuzione 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 orosolubile, e di circa 18 ore dopo somministrazione endovenosa. La clearance plasmatica totale del fentanil dopo somministrazione endovenosa è di circa 42 L/h.

Linearità/Nonlinearità

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 embrionofetale, 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
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio bicarbonato
Sodio carbonato
Acido citrico

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale 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 dei blister si presentano in scatole da 4 o 28 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I pazienti e coloro che li assistono devono essere avvisati di smaltire le eventuali compresse residue, quando queste non servono più.

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

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili
EU/1/08/441/001-002

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili
EU/1/08/441/003-004

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili
EU/1/08/441/005-006

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili
EU/1/08/441/007-008

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili
EU/1/08/441/009-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 aprile 2008

Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Paesi Bassi

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa(vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza(PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107^{quater}, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio(RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio/dell'uso di Effentora in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare, insieme all'Autorità Nazionale Competente, i contenuti

e il formato del programma educativo, ivi compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti i medici, i farmacisti e i pazienti destinati a prescrivere/dispensare/utilizzare Effentora abbiano ricevuto il materiale educativo sull'uso corretto e sicuro del medicinale.

Il materiale educativo destinato ai pazienti conterrà quanto segue:

- Foglio illustrativo per il paziente
- Guida per i pazienti/chi presta loro assistenza
- Miglioramento dell'accesso alle informazioni digitali

Guida per i pazienti/chi presta loro assistenza

- EFFENTORA deve essere usato solo se i pazienti/chi presta loro assistenza hanno ricevuto informazioni adeguate sull'uso del medicinale e sulle precauzioni di sicurezza.
- Spiegazione dell'indicazione.
- Spiegazione del dolore episodico intenso, della percezione del dolore da parte del paziente e del trattamento del dolore.
- Spiegazione dei concetti di uso *off-label*, uso improprio, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Definizione di paziente a rischio di sovradosaggio, abuso, uso improprio, dipendenza e tossicodipendenza, per informare i medici/farmacisti.
- Non usare EFFENTORA per il trattamento di qualsiasi altro dolore o stato doloroso a breve termine e/o per il trattamento di più di 4 episodi di dolore episodico intenso da cancro al giorno (paragrafo 3 del foglio illustrativo).
- Le formulazioni non sono intercambiabili.
- Necessità di consultare il medico/farmacista per qualsiasi domanda.
- Come usare EFFENTORA.

Il materiale educativo destinato ai medici conterrà quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e Foglio illustrativo
- Guida per i medici
- Checklist di prescrizione
- Miglioramento dell'accesso alle informazioni digitali

Guida per i medici

- Trattamento da avviare/mantenere sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della terapia con oppioidi nei pazienti oncologici, in particolare durante il passaggio dall'ospedale a casa.
- Spiegazione degli usi *off-label* (cioè indicazione, età) e dei rischi seri di uso improprio, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Necessità di comunicazione con i pazienti/chi presta loro assistenza:

- Gestione del trattamento e rischi di abuso e dipendenza.
- Necessità di revisione periodica da parte dei medici.
- Invito a segnalare qualsiasi problema nella gestione del trattamento.
- Identificazione e monitoraggio dei pazienti a rischio di abuso e uso improprio prima e durante il trattamento, per identificare le caratteristiche chiave del disturbo da uso di oppioidi (*opioid use disorder*, OUD): caratteristiche distintive degli effetti indesiderati da oppioidi e del disturbo da uso di oppioidi.
- Importanza di segnalare i casi di uso *off-label*, uso improprio, abuso, dipendenza e sovradosaggio.
- Necessità di personalizzazione della terapia in caso di identificazione di OUD.

I prescrittori di EFFENTORA devono selezionare i pazienti dopo un'attenta valutazione, e informarli in merito a:

- Istruzioni per l'uso di EFFENTORA.
- Mai condividere il medicinale con altri, né modificarne la finalità d'uso.
- Informazioni aggiornate degli stampati del prodotto, che comprendono informazioni su iperalgesia, uso in gravidanza, interazioni con farmaci quali le benzodiazepine, dipendenza iatrogena, astinenza e dipendenza.
- Il prescrittore deve fare uso della checklist di prescrizione.

Checklist di prescrizione

Azioni necessarie prima di prescrivere EFFENTORA. Eseguire tutte le operazioni sotto elencate prima di prescrivere EFFENTORA:

- Assicurarsi che siano soddisfatti tutti i criteri relativi all'indicazione approvata.
- Fornire le istruzioni per l'uso di EFFENTORA ai pazienti e/o a chi presta loro assistenza.
- Assicurarsi che i pazienti leggano il foglio illustrativo contenuto nella confezione di EFFENTORA.
- Consegnare ai pazienti l'apposito opuscolo su EFFENTORA, che tratta i seguenti argomenti:
 - Cancro e dolore.
 - EFFENTORA: cos'è e come usarlo.
 - EFFENTORA: rischi di uso improprio.
- Spiegare i rischi dell'uso di EFFENTORA in quantità superiori a quelle raccomandate.
- Spiegare l'uso delle schede per il monitoraggio della dose.
- Informare i pazienti in merito ai segni di sovradosaggio di fentanil e alla necessità di richiedere immediatamente assistenza medica.
- Spiegare come conservare il medicinale in modo sicuro e la necessità di tenerlo lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Ricordare ai pazienti e/o a chi presta loro assistenza di rivolgersi al medico in caso di domande o dubbi riguardo alle modalità d'uso di EFFENTORA o ai rischi associati di uso improprio e abuso.

Il materiale educativo destinato ai farmacisti conterrà quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo
- Guida per i farmacisti
- Checklist di dispensazione
- Miglioramento dell'accesso alle informazioni digitali

Guida per i farmacisti

- Trattamento da avviare/mantenere sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della terapia con oppioidi nei pazienti oncologici, in particolare durante il passaggio dall'ospedale a casa.
- Spiegazione degli usi *off-label* (cioè indicazione, età) e dei rischi seri di uso improprio, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Necessità di comunicazione con i pazienti/chi presta loro assistenza:
 - Gestione del trattamento e rischi di abuso e dipendenza.
 - Necessità di revisione periodica da parte dei medici.
 - Invito a segnalare qualsiasi problema nella gestione del trattamento.
- Monitoraggio dei pazienti a rischio di abuso e uso improprio durante il trattamento, per identificare le caratteristiche chiave del disturbo da uso di oppioidi (*opioid use disorder*, OUD): caratteristiche distintive degli effetti indesiderati da oppioidi e del disturbo da uso di oppioidi.
- Importanza di segnalare i casi di uso *off-label*, uso improprio, abuso, dipendenza e sovradosaggio.
- Necessità di contattare il medico in caso di identificazione di OUD.
- Il farmacista deve conoscere bene il materiale educativo prima di consegnarlo al paziente.
- EFFENTORA non è intercambiabile con altri prodotti a base di fentanil.

I farmacisti destinati a dispensare EFFENTORA devono informare i pazienti in merito a:

- Istruzioni per l'uso di EFFENTORA.
- Il farmacista deve informare i pazienti che, per prevenire il furto e l'uso improprio di EFFENTORA, devono conservarlo in un luogo sicuro per evitarne l'uso improprio e non appropriato.
- Il farmacista deve fare uso della checklist per i farmacisti.

Checklist di dispensazione

Azioni necessarie prima di dispensare EFFENTORA. Eseguire tutte le operazioni sotto elencate prima di dispensare EFFENTORA:

- Assicurarsi che siano soddisfatti tutti i criteri relativi all'indicazione approvata.
- Fornire le istruzioni per l'uso di EFFENTORA ai pazienti e/o a chi presta loro assistenza.

- Assicurarsi che i pazienti leggano il foglio illustrativo contenuto nella confezione di EFFENTORA.
- Consegnare ai pazienti l'apposito opuscolo su EFFENTORA, che tratta i seguenti argomenti:
 - Cancro e dolore.
 - EFFENTORA: cos'è e come usarlo.
 - EFFENTORA: rischi di uso improprio.
- Spiegare i rischi dell'uso di EFFENTORA in quantità superiori a quelle raccomandate.
- Spiegare l'uso delle schede per il monitoraggio della dose.
- Informare i pazienti in merito ai segni di sovradosaggio di fentanil e alla necessità di richiedere immediatamente assistenza medica.
- Spiegare come conservare il medicinale in modo sicuro e la necessità di tenerlo lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.

Accesso digitale al materiale educativo

L'accesso digitale a tutti gli aggiornamenti del materiale educativo sarà potenziato.

Il materiale educativo destinato a prescrittori (medici), farmacisti e pazienti sarà reso accessibile tramite un sito web e potrà essere scaricato. Informazioni dettagliate sul potenziamento dell'accessibilità digitale saranno comunicate alle Autorità Nazionali Competenti e all'EMA, laddove appropriato.