

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vellofent 67 mikrogramov podjezične tablete
Vellofent 133 mikrogramov podjezične tablete
Vellofent 267 mikrogramov podjezične tablete
Vellofent 400 mikrogramov podjezične tablete
Vellofent 533 mikrogramov podjezične tablete
Vellofent 800 mikrogramov podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vellofent 67 mikrogramov podjezične tablete:
Ena tableta vsebuje 110 mikrogramov fentanilijevega citrata, kar ustreza 67 mikrogramom fentanila.

Vellofent 133 mikrogramov podjezične tablete:
Ena tableta vsebuje 210 mikrogramov fentanilijevega citrata, kar ustreza 133 mikrogramom fentanila.

Vellofent 267 mikrogramov podjezične tablete:
Ena tableta vsebuje 420 mikrogramov fentanilijevega citrata, kar ustreza 267 mikrogramom fentanila.

Vellofent 400 mikrogramov podjezične tablete:
Ena tableta vsebuje 630 mikrogramov fentanilijevega citrata, kar ustreza 400 mikrogramom fentanila.

Vellofent 533 mikrogramov podjezične tablete:
Ena tableta vsebuje 840 mikrogramov fentanilijevega citrata, kar ustreza 533 mikrogramom fentanila.

Vellofent 800 mikrogramov podjezične tablete:
Ena tableta vsebuje 1260 mikrogramov fentanilijevega citrata, kar ustreza 800 mikrogramom fentanila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Vellofent 67 mikrogramov podjezične tablete:
To zdravilo je na voljo v obliki bele, konveksne tablete trikotne oblike (višina trikotnika 5,6 mm), in s črnilom natisnjeno oznako '0' na eni strani.

Vellofent 133 mikrogramov podjezične tablete:
To zdravilo je na voljo v obliki bele, konveksne tablete, trikotne oblike (višina trikotnika 5,6 mm) in s črnilom natisnjeno oznako '1' na eni strani.

Vellofent 267 mikrogramov podjezične tablete:
To zdravilo je na voljo v obliki bele, konveksne tablete, trikotne oblike (višina trikotnika 5,6 mm) in s črnilom natisnjeno oznako '2' na eni strani.

Vellofent 400 mikrogramov podjezične tablete:
To zdravilo je na voljo v obliki bele, konveksne tablete, trikotne oblike (višina trikotnika 5,6 mm) in s črnilom natisnjeno oznako '4' na eni strani.

Vellofent 533 mikrogramov podjezične tablete:
To zdravilo je na voljo v obliki bele, konveksne tablete, trikotne oblike (višina trikotnika 5,6 mm) in s črnilom natisnjeno oznako '5' na eni strani.

Vellofent 800 mikrogramov podjezične tablete:
To zdravilo je na voljo v obliki bele, konveksne tablete, trikotne oblike (višina trikotnika 5,6 mm) in s črnilom natisnjeno oznako '8' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vellofent je indicirano za zdravljenje prebijajoče bolečine pri odraslih z rakom, ki že prejemajo vzdrževalno zdravljenje z opiodi za obvladovanje kronične bolečine zaradi raka.

Prebijajoča bolečina je prehodno poslabšanje bolečine, ki jo bolnik občuti poleg sicer obvladane stalne bolečine.

Bolniki na vzdrževalnem zdravljenju z opiodi so tisti, ki jemljejo najmanj 60 mg peroralnega morfina na dan, najmanj 25 mikrogramov transdermalnega fentanila na uro, najmanj 30 mg oksikodona na dan, najmanj 8 mg peroralnega hidromorfona na dan ali enakovreden protibolečinski odmerek drugega opioda en teden ali dlje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje je treba začeti in nadaljevati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z vodenjem opiodnega zdravljenja pri bolnikih z rakom. Zdravniki morajo upoštevati možnost zlorabe fentanila. Bolnike je treba opozoriti, naj za obvladovanje prebijajoče bolečine ne jemljejo dveh različnih formulacij fentanila sočasno in naj ob prehodu na jemanje zdravila Vellofent zavržejo druga zdravila s fentanilom, ki so jih imeli predpisana za obvladovanje prebijajoče bolečine. Bolniku naj bo vedno dosegljiv čim manjši izbor različnih jakosti tablet, da ne bi prišlo do pomote in morebitnega prevelikega odmerjanja.

Če ni ustreznega nadzora bolečine, je treba upoštevati možnost pojava hiperalgezije, tolerance ali napredovanja obstoječe bolezni (glejte poglavje 4.4).

Titriranje odmerka

Pred titriranjem odmerka zdravila Vellofent mora biti pri bolniku osnovna stalna bolečina pod nadzorom z opiodnimi zdravili, bolnik pa običajno ne sme imeti več kot 4 epizode prebijajoče bolečine na dan.

Namen titriranja odmerka je ugotoviti optimalen vzdrževalni odmerek za obvladovanje epizod prebijajoče bolečine. Optimalen odmerek naj bi omogočil primerno analgezijo s sprejemljivo stopnjo neželenih učinkov.

Optimalen odmerek zdravila Vellofent je treba določiti s postopnim povečevanjem pri vsakem bolniku posamezno. V obdobju titriranja je mogoče uporabljati več odmerkov. Začetni odmerek zdravila Vellofent je 133 mikrogramov, nato pa je mogoče odmerek povečevati, kolikor je potrebno, z uporabo različnih jakosti zdravila, ki so na razpolago.

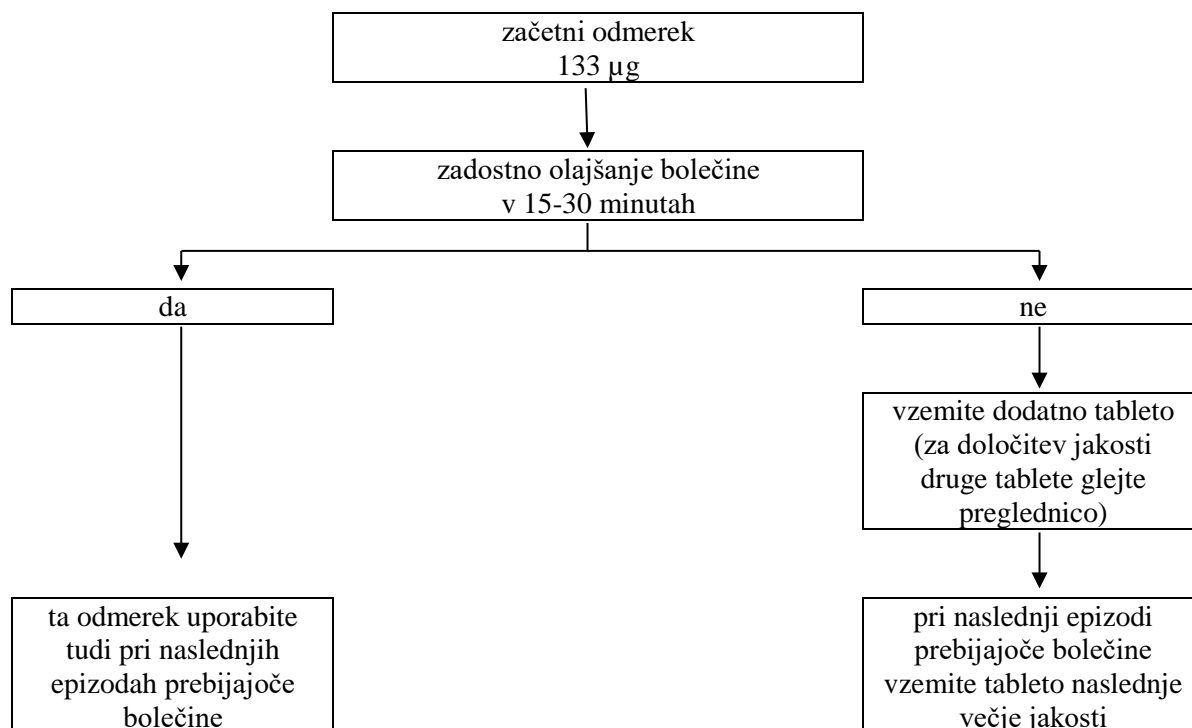
Do določitve optimalnega odmerka je treba bolnike skrbno spremljati.

Zaradi razlik v absorpcijskih profilih bolnik z uporabe drugih zdravil, ki vsebujejo fentanil, ne sme preiti na zdravilo Vellofent v razmerju 1:1. Če bolniki prehajajo z uporabe drugega zdravila s fentanilom, je potrebno odmerjanje zdravila Vellofent titrirati na novo.

Za titriranje je priporočena naslednja shema odmerjanja, vendar mora zdravnik v vsakem primeru upoštevati bolnikove klinične potrebe, starost in sočasne bolezni.

Zdravljenje je treba pri vseh bolnikih začeti z eno 133-mikrogramsko podjezično tableto. Če v 15-30 minutah po vnosu ene tablete ne pride do zadostne analgezije, je mogoče bolniku dati dodatno (drugo) 133-mikrogramsko tableto. Če je za zdravljenje epizode prebijajoče bolečine potreben več kot en odmerek, je treba premisliti o uporabi večjega odmerka z uporabo naslednje večje jakosti zdravila (glejte sliko spodaj). S postopnim povečevanjem odmerka je treba nadaljevati tako dolgo, da zdravilo doseže zadostno analgezijo. Jakost dodatne (druge) tablete je treba povečati s 133 na 267 mikrogramov pri odmerku 533 mikrogramov, kar je prikazano v preglednici spodaj. V obdobju titriranja se sme pri posamezni epizodi prebijajoče bolečine odmeriti največ dve (2) tableti.

POSTOPEK TITRIRANJA ZDRAVILA VELLOFENT



jakost (v mikrogramih) prve tablete za epizodo prebijajoče bolečine	jakost (v mikrogramih) dodatne (druge) tablete, ki jo bolnik vzame 15-30 minut po prvi tableti, če je potrebno
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

Če je zadostna analgezija dosežena z večjim odmerkom, vendar ga spremljajo neželeni učinki, ki niso sprejemljivi, je mogoče uporabiti vmesni odmerek (z uporabo 67-mikrogramske ali 133-mikrogramske tablete).

Odmerkov, večjih od 800 mikrogramov, v kliničnih študijah niso ocenili.

Da bi kar najbolj zmanjšali tveganje za neželene učinke, ki so povezani z opioidi, in določili ustrezen odmerek, morajo bolnike v obdobju titriranja obvezno skrbno spremljati ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci.

Vzdrževalno zdravljenje

Ko je enkrat določen ustrezen odmerek, ki je lahko več kot ena tableta, naj bolnik tak odmerek vzdržuje in omeji uporabo na največ štiri odmerke zdravila Vellofent na dan.

Ponovno prilagajanje odmerjanja

Če se bolnikov odziv (analgezija ali neželeni učinki) na titrirani odmerek zdravila Vellofent bistveno spremeni, je treba za vzdrževanje optimalnega odmerjanja ponovno prilagoditi odmerek.

Če ima bolnik redno več kot štiri epizode prebijajoče bolečine na dan, je treba ponovno oceniti odmerek dolgodelujočega opioida, ki ga bolnik uporablja za persistentno bolečino. V primeru zamenjave dolgodelujočega opioida ali spremembe njegovega odmerjanja je treba ponovno oceniti in po potrebi ponovno titrirati odmerek zdravila Vellofent, da bi bolniku zagotovili prejemanje optimalnega odmerka.

Vsako ponovno titriranje odmerka katerega koli analgetika mora obvezno spremljati ustrezno usposobljen zdravstveni delavec.

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Vellofent je treba prekiniti takoj, ko bolnik nima več epizod prebijajoče bolečine. Z zdravljenjem stalne kronične bolečine je treba nadaljevati, kot je predpisano. Če je potrebna prekinitev zdravljenja z vsemi opioidi, mora zdravnik bolnika skrbno spremljati, da bi lahko obvladal tveganje odtegnitvenega sindroma.

Starostniki

Titriranja odmerka se je treba lotiti še posebej pazljivo, bolnike pa skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic ali jeter

Bolnike z okvaro ledvic ali jeter je treba v obdobju titriranja zdravila Vellofent skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vellofent pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let) nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Vellofent je treba dati neposredno pod jezik na najglobljem delu.

Tablete zdravila Vellofent se ne sme pogoltniti, pač pa je treba pustiti, da se pod jezikom v celoti raztopi brez žvečenja ali sesanja. Bolnikom je treba svetovati, naj ne uživajo nobene hrane in pijače, dokler se tableta v celoti ne raztopi.

Če ima bolnik po 30 minutah pod jezikom še preostanke tablete zdravila Vellofent, jih sme pogoltniti.

Pri bolnikih, ki imajo suha usta, je pred jemanjem tablete Vellofent mogoče navlažiti ustno sluznico z vodo.

Za navodilo kako odpreti pretisni omot glejte poglavje 6.6.

Tablet, ki niso več v pretisnem omotu, se ne sme shranjevati, saj v tem primeru ni mogoče zagotoviti neokrnjenosti tablet, poleg tega pa obstaja tveganje za nehoteno izpostavljenost tabletam (glejte tudi opozorila glede otrok v poglavju 4.4).

Bolnikom je treba svetovati, naj zdravilo Vellofent shranjujejo v zaklenjenem prostoru.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki brez vzdrževalne opioidne terapije (glejte poglavje 4.1), saj obstaja večje tveganje za pojav depresije dihanja.
- Sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) oziroma uporaba zdravila v obdobju 2 tednov po prenehanju uporabe zaviralcev MAO.
- Huda depresija dihanja ali hude obstruktivne bolezni pljuč.
- Zdravljenje drugih akutnih bolečin, razen prebijajoče bolečine

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da zdravilo Vellofent vsebuje učinkovino v količini, ki je lahko smrtna za otroka, zato morajo vse tablete vedno shranjevati nedosegljive otrokom in drugim ljudem, ki tablet ne potrebujejo.

Da bi kar najbolj zmanjšali tveganje za neželene učinke, ki so povezani z opioidi, in določili učinkovit odmerek, morajo bolnike v postopku titriranja obvezno skrbno spremljati ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci.

Pomembno je, da je zdravljenje z dolgodelujočimi opioidi, ki ga bolnik uporablja za obvladovanje persistentne bolečine, stabilizirano pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vellofent, in da se bolnik v času zdravljenja z zdravilom Vellofent še naprej zdravi z dolgodelujočimi opioidi.

Kot pri vseh opioidih obstaja tudi pri uporabi fentanila tveganje za klinično pomembno depresijo dihanja. Posebna previdnost je potrebna pri titriranju odmerka zdravila Vellofent pri bolnikih, ki nimajo hude oblike kronične obstruktivne bolezni pljuč ali druge bolezni, zaradi katere so bolj nagnjeni k depresiji dihanja, saj že normalni terapevtski odmerki zdravila Vellofent lahko dodatno zmanjšajo dihalno spodbudo vse do dihalne odpovedi.

Zdravilo Vellofent je potrebno dajati še posebej previdno bolnikom, ki so lahko zelo dovzetni za intrakranialne učinke zastajanja CO₂, na primer tistim z dokazano povečanim intrakranialnim tlakom ali z motnjo zavesti. Opioidi lahko prikrijejo klinično sliko bolnika s poškodbami glave, zato se jih lahko uporablja le, če je to klinično upravičeno.

V primeru nezadostnega nadzora bolečine po povečanju odmerka fentanila, je treba enako kot pri drugih opioidih pomisliti na možnost pojavnosti z opioidi povzročene hiperalgezije. Primerno je zmanjšanje odmerka fentanila ali prenehanje zdravljenja s fentanilom ali pregled zdravljenja.

Bolezni srca

Fentanil lahko povzroči bradikardijo. Fentanil je treba uporabljati previdno pri bolnikih s predhodno ali obstoječo bradikardno motnjo srčnega ritma.

Prav tako je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Vellofent bolnikom z okvaro jeter ali ledvic. Vpliva okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko zdravila niso ocenili, pokazalo pa se je, da je pri intravenskem dajanju bolnikom z okvaro jeter ali ledvic očistek fentanila spremenjen zaradi spremembe presnovnega očistka in plazemskih beljakovin. Po dajanju zdravila Vellofent lahko okvara jeter ali ledvic poveča biološko uporabnost zaužitega fentanila in zmanjša njegov sistemski očistek, kar lahko povzroči povečan in podaljšan opioidni učinek. Zato je med postopkom titriranja pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic potrebna posebna pozornost.

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s hipovolemijo in hipotenzijo.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodnih zdravil. Sočasna uporaba zdravila Vellofent in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini in sorodna zdravila lahko vodi do sedacije, depresije dihanja, kome in smrti. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje teh zdravil prihraniti za bolnike, za katere alternativne možnosti zdravljenja ne pridejo v poštev. Če se sprejme odločitev o predpisovanju zdravila Vellofent sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in najkrajše možno trajanje zdravljenja.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja ter sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo bolnike in njihove skrbnike opozoriti naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi zdravila Vellofent z zdravili, ki vplivajo na sistem serotoninergičnih nevrottransmitterjev, je potrebna previdnost.

Pri sočasni uporabi serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI, *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI, *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*) ter zdravili, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoaminoksidaze [MAOI, *Monoamine Oxidase Inhibitors*]), se lahko

razvije serotoninski sindrom, ki je lahko smrtno nevaren. To se lahko zgodi tudi v okviru priporočenega odmerka.

Serotoninski sindrom lahko obsega spremembe duševnega stanja (npr. agitacija, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), živčno-mišične nepravilnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost, okorelost) in/ali prebavne simptome (npr. navzea, bruhanje, driska).

V primeru suma na serotoninski sindrom je treba zdravljenje z zdravilom Vellofent prekiniti.

Zdravila Vellofent niso preskušali pri bolnikih z ranami v ustih ali z vnetjem ustne sluznice. Pri teh bolnikih obstaja tveganje za povečano sistemsko izpostavljenost zdravilu, zato je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

Pri ponavljajoči uporabi opioidov, kot je fentanil, se lahko razvijejo toleranca in fizična in/ali psihična odvisnost. Vseeno pa je znano, da se pojavi iatrogena odvisnost zaradi terapevtske uporabe opioidov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uporaba zdravila Vellofent je kontraindicirana pri bolnikih, ki so v zadnjih 14 dneh prejeli zaviralce monoaminooksidaze (MAO), ker so poročali o resnem in nepredvidljivem povečanju učinka zaviralcev MAO zaradi uporabe opioidnih analgetikov.

Fentanil se presnavlja z izoencimom CYP3A4 v jetrih in sluznici prebavil. Zaviralci CYP3A4, kot so

- makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin),
- azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol in flukonazol),
- določeni zaviralci proteaz (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir),
- zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem ali verapamil),
- antiemetiki (npr. aprepitant ali dronabinol),
- antidepresivi (npr. fluoksetin),
- antacidi (npr. cimetidin)

ali alkohol lahko povečajo biološko uporabnost zaužitega fentanila in zmanjšajo njegov sistemski očistek, kar lahko poveča ali podaljša opioidne učinke in povzroči depresijo dihanja z možnim smrtnim izidom. Podobne učinke je mogoče opaziti tudi pri sočasnem uživanju grenivkinega soka, za katerega je znano, da zavira CYP3A4. Zato je potrebna previdnost pri sočasnem dajanju fentanila in zaviralcev CYP3A4. Bolnike, ki prejema zdravilo Vellofent in začnejo zdravljenje z zaviralci CYP3A4 ali povečajo odmerek teh zdravil, je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnega delovanja opioidov skozi daljše časovno obdobje.

Sočasna uporaba zdravila Vellofent z močnimi induktorji CYP3A4, kot so:

- barbiturati in druga pomirjevala (npr. fenobarbital),
- antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin),
- določena protivirusna zdravila (npr. efavirenz, nevirapin),
- protivnetna oziroma imunosupresivna zdravila (npr. glukokortikoidi),
- antidiabetiki (npr. pioglitazon),
- antibiotiki za zdravljenje tuberkuloze (npr. rifabutin, rifampin),
- psihotropne snovi (npr. modafinil),
- antidepresivi (npr. šentjanževka),

lahko povzročijo zmanjšanje koncentracije fentanila v plazmi, kar lahko zmanjša učinkovitost zdravila Vellofent. Bolnike, ki prejema zdravilo Vellofent in bodo prekinili zdravljenje z induktorji CYP3A4 ali zmanjšali odmerek teh zdravil, je treba spremljati glede znakov povečanega oziroma toksičnega delovanja zdravila Vellofent in jim ustrezno prilagoditi odmerek zdravila Vellofent.

Sočasna uporaba drugih zdravil z zaviralnim delovanjem na centralno živčevje, vključno z drugimi opiodi, sedativi oziroma uspavali, splošnimi anestetiki, fenotiazini, pomirjevali, relaksanti skeletnih mišic, sedativnimi antihistaminiki in alkoholom, lahko povzročijo aditivne zaviralne učinke.

Sočasna uporaba delnih opioidnih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ni priporočljiva. Le-ti imajo veliko afiniteto do opioidnih receptorjev z relativno nizko intrinzično aktivnostjo, zato delno zavrejo protibolečinski učinek fentanila in lahko povzročijo odtegnitvene simptome pri bolnikih, ki so odvisni od opioidov.

Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba fentanila s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali zaviralci monoaminoksidaze (MAOI) lahko poveča tveganje za serotoniniski sindrom, ki je lahko smrtno nevaren.

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini in sorodna zdravila

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt, zaradi zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasne uporabe naj bo omejena (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi fentanila pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Vellofent se v nosečnosti ne sme uporabljati, razen če je nedvomno potrebno.

Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome.

Uporaba fentanila med porodnimi popadki in porodom (vključno s carskim rezom) ni priporočljiva, ker fentanil prehaja skozi posteljico in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči depresijo dihanja. V primeru dajanja zdravila Vellofent mora biti takoj na voljo antidot za otroka.

Dojenje

Fentanil prehaja v materino mleko ter lahko povzroči sedacijo in respiratorno depresijo pri dojenih otrocih. Doječe matere ne smejo uporabljati fentanila, če pa fentanil uporabljajo, morajo počakati vsaj 5 dni po zadnjem odmerku fentanila, preden ponovno pričnejo z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Kljub temu pa opioidni analgetiki zmanjšujejo umsko in/ali telesno sposobnost, ki je potrebna za opravljanje morebiti nevarnih nalog (kot sta vožnja avtomobila in upravljanje strojev). Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če v času uporabe zdravila Vellofent občutijo zaspanost, omotičnost ali imajo motnje vida, in naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler niso prepričani, kako se odzivajo na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Pri uporabi zdravila Vellofent je mogoče pričakovati neželene učinke, ki so značilni za opioide. Pri nadaljevanju uporabe, ko s titracijo bolnik doseže najustreznejši odmerek, ti neželeni učinki običajno izzvenijo ali postanejo manj izraziti. Kljub temu pa so najresnejši neželeni učinki depresija dihanja (ki lahko povzroči apnejo ali zastoj dihanja), depresija krvnega obtoka, hipotenzija in šok, zato je treba vse bolnike skrbno spremljati.

Med najbolj pogosto opaženimi neželenimi učinki so: navzea, bruhanje, obstipacija, glavobol, somnolenca/utrujenost in omotičnost.

Med uporabo zdravila Vellofent in/ali drugih zdravil, ki vsebujejo fentanil, so v kliničnih študijah in v obdobju po začetku trženja poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Zaradi sočasnega zdravljenja z opiodi v kliničnih preskušanjih in v klinični praksi ni mogoče jasno ločiti, kaj so učinki samega fentanila.

Spodaj naštetih neželenih učinkov so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z izbranimi izrazi MedDRA (pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)):

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija	
Psihiatrične motnje		zmedenost, tesnoba, halucinacije, nenormalno mišljenje	nenormalne sanje, depersonalizacija, depresija, čustvena labilnost, evforija	nespečnost, zasvojenost (odvisnost), zloraba zdravila, delirij
Bolezni živčevja	somnolenca, sedacija, omotičnost	izguba zavesti, vrtoglavica, glavobol, mioklonus, motnje okušanja	koma, konvulzije, parestezija (vključno s hiperestezijo/cirkumoralno parestezijo), nenormalna drža telesa/izguba koordinacije	
Očesne bolezni			nenormalen vid (zamegljen, dvojni vid)	
Žilne bolezni		hipotenzija		zardevanje in valovi vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja, depresija dihanja	
Bolezni prebavil	navzea, obstipacija	bruhanje, suha usta, abdominalna bolečina, dispepsija	ileus, flatulenca, povečanje abdomna, zobni karies	izpadanje zob, umik dlesni, driska
Bolezni kože in podkožja		srbenje, znojenje	izpuščaj	
Bolezni sečil			zastoj urina	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija	splošno slabo počutje	utrujenost, periferni edemi, pireksija, odtegnitveni sindrom*, neonatalni odtegnitveni sindrom
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		naključna poškodba (na primer padci)		

* Pri transmukoznem fentanilu so opazili simptome odtegnitve opiatov, kot so navzea, bruhanje, driska, tesnoba, mrzlica, tresenje in znojenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja s fentanilom so predvidoma enake narave kot pri intravenskem fentanilu in drugih opioidih in so podaljšanje njegovega farmakološkega delovanja, pri čemer so najpomembnejši resni učinki spremenjeno duševno stanje, izguba zavesti, koma, zastoj srca in dihanja, depresija dihanja, dihalna stiska in odpoved dihanja, ki lahko povzroči smrt.

Takojšnje ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja opioidov vključuje odstranitev tablete Vellofent, če je še prisotna v ustih, zagotovitev prehodnosti dihalnih poti, fizično in besedno spodbujanje bolnika, ugotavljanje stopnje zavesti, stanja dihanja in krvnega obtoka ter po potrebi umetno predihavanje (podpora dihanju).

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja (nehotenega zaužitja) pri osebah, ki prej niso prejemale opioidov, je treba zagotoviti intravenski dostop in aplicirati nalokson ali drug antagonist opioidnih receptorjev, če je to klinično indicirano. Trajanje depresije dihanja po prevelikem odmerjanju lahko traja dlje kot delovanje antagonistov opioidnih receptorjev (razpolovni čas naloksona je na primer od 30 do 81 minut), zato je v nekaterih primerih treba ponoviti odmerjanje antagonistov. Več podatkov o uporabi v takih primerih poiščite v Povzetku glavnih značilnosti zdravila posameznega antagonistov opioidnih receptorjev.

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja pri bolnikih, ki se že zdravijo z opioidi, je treba zagotoviti intravenski dostop. V nekaterih primerih je priporočljiva razumna uporaba naloksona, ki pa je povezana s tveganjem za razvoj akutnega odtegnitvenega sindroma.

Če se pojavi huda ali trdovratna hipotenzija, je treba pomisliti na hipovolemijo in stanje zdraviti z ustreznim parenteralnim nadomeščanjem tekočin.

Pri uporabi fentanila in drugih opioidov so poročali o mišični okorelosti, ki otežuje dihanje. V takem primeru so lahko potrebni endotrahealna intubacija, mehansko predihavanje in dajanje antagonistov opioidnih receptorjev kakor tudi mišičnih relaksantov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: derivati fenilpiperidina.

Oznaka ATC: N02AB03.

Mehanizem delovanja

Fentanil je opioidni analgetik, ki deluje predvsem na opioidni receptor μ .

Farmakodinamični učinki

Primarna terapevtska učinka fentanila sta analgezija in sedacija. Njegovi sekundarni farmakološki učinki so depresija dihanja, bradikardija, hipotermija, obstipacija, mioza, fizična odvisnost in euforia.

Analgetični učinki fentanila so odvisni od koncentracije v plazmi. Običajno se koncentracija, pri kateri zdravilo začne učinkovati, in koncentracija, pri kateri začne delovati toksično, povečujeta s povečevanjem tolerance za opioide. Hitrost razvoja tolerance se med posamezniki zelo razlikuje, zato je treba odmerek zdravila Vellofent titrirati pri vsakem posameznem bolniku tako, da doseže želeni učinek (glejte poglavje 4.2).

Vsi agonisti opioidnih receptorjev μ , vključno s fentanilom, povzročajo od odmerka odvisno depresijo dihanja. Tveganje za depresijo dihanja je manjše pri bolnikih, ki prejemajo kronično zdravljenje z opiodi, saj se pri teh bolnikih razvije toleranca za zaviralno delovanje na dihanje.

Čeprav opiodi praviloma povečajo tonus gladkega mišičja urinarnega trakta, je neto učinek lahko spremenljiv, kar pomeni, da v nekaterih primerih povzroča nujnost po uriniranju, v drugih pa oteženo uriniranje.

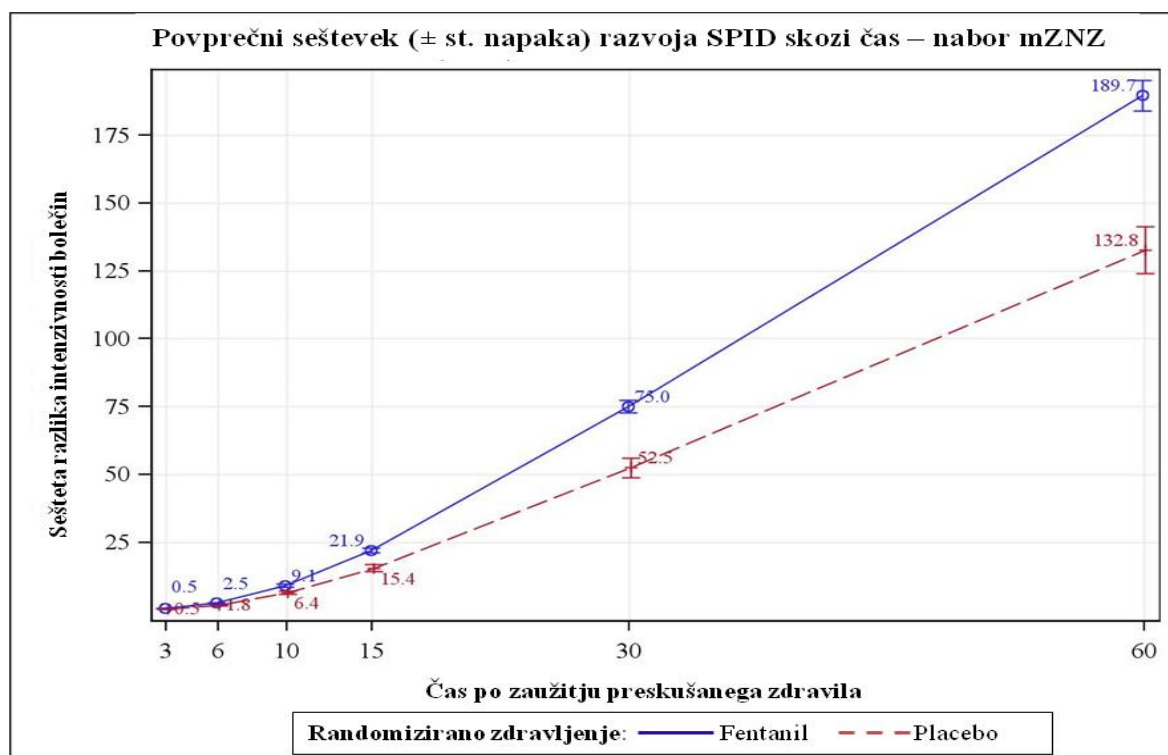
Opioidi povečajo tonus in zmanjšajo propulzivno krčenje gladkih mišic gastrointestinalnega trakta, zato se podaljša čas prehoda skozi prebavila, kar je lahko vzrok za obstipacijo zaradi fentanila.

Opioidi lahko vplivajo na hipotalamo-hipofizno-nadledvično ali -gonadno os. Nekatere opazne spremembe lahko vključujejo povečanje prolaktina v serumu in zmanjšanje kortizola in testosterona v plazmi. Klinični znaki in simptomi se izražajo na osnovi teh hormonskih sprememb.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Vellofent so ocenili v dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani navzkrižni študiji pri 91 odraslih bolnikih z rakom, ki so prejeli zdravljenje z opiodi in so imeli od 1 do 4 epizode prebijajočih bolečin (BTP – breakthrough pain) na dan. Primarni opazovani dogodek je bila vsota razlike intenzivnosti bolečin 30 minut po uporabi zdravila (SPID30 – sum of pain intensity difference), ki je bila v primerjavi s placebom statistično značilna ($p < 0,0001$).

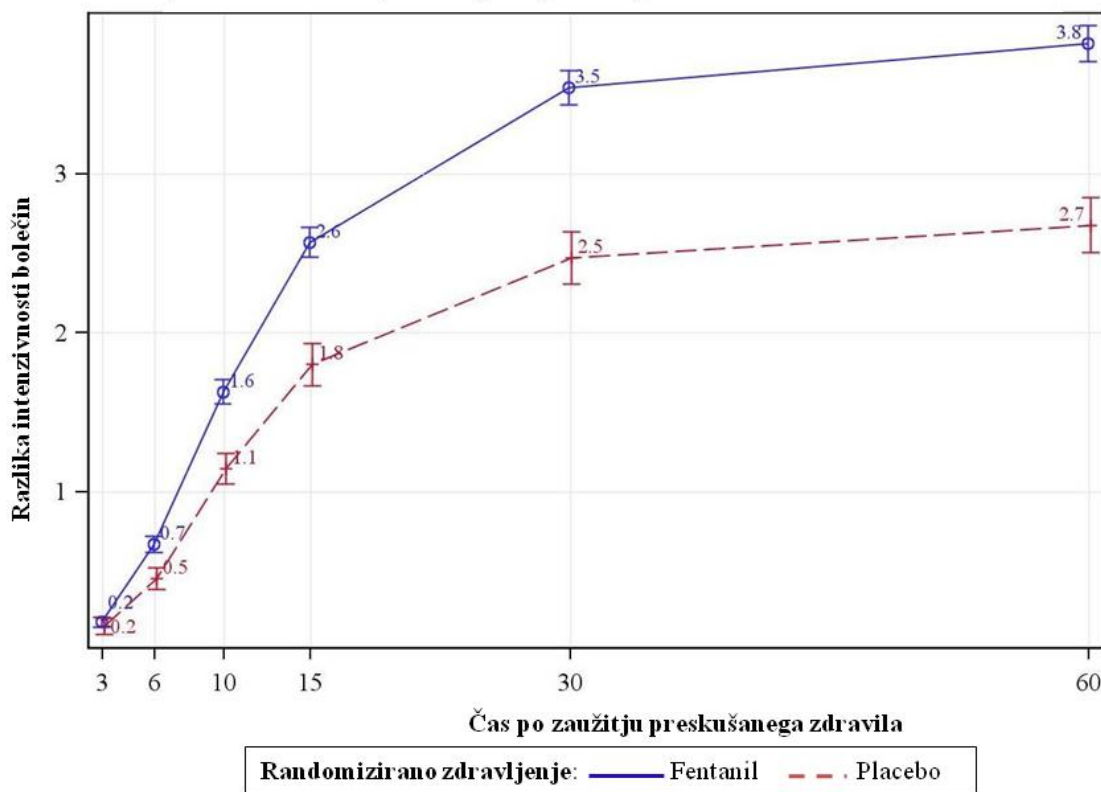
Prav tako je bila v primerjavi s placebom značilna tudi vsota razlike intenzivnosti bolečin od 6 minut in do 60 minut po uporabi zdravila ($p = 0,02$ po 6 minutah in $p < 0,0001$ po 60 minutah) (glejte sliko spodaj).



Boljšo učinkovitost zdravila Vellofent v primerjavi s placebom potrjujejo tudi podatki sekundarnih opazovanih dogodkov:

- povprečna razlika intenzivnosti bolečin (PID – pain intensity difference) je bila značilno večja za epizode prebijajočih bolečin, zdravljenih s fentanilom, kot za epizode, zdravljene s placebom, in sicer od 6 minut in do 60 minut po uporabi zdravila ($p = 0,003$ po 6 minutah in $p < 0,0001$ po 60 minutah) (glejte sliko spodaj);

Povprečni seštevek (\pm st. napaka) razvoja PID skozi čas – nabor mZNZ



- povprečna ublažitev bolečin (PR – pain relief) je bila značilno večja za epizode prebijajočih bolečin, zdravljenih s fentanilom, kot za epizode, zdravljene s placebom, in sicer od 6 minut in do 60 minut po uporabi zdravila ($p = 0,002$ po 6 minutah in $p < 0,0001$ po 60 minutah);
- če so bile epizode prebijajočih bolečin zdravljene z zdravilom Vellofent, je bilo treba rešilo zdravilo uporabiti značilno redkeje, kot če so bile epizode zdravljene s placebom;
- v primeru prebijajočih bolečin, zdravljenih z zdravilom Vellofent, je bilo zabeleženo značilno izboljšanje seštevka bolečin po 15 in 30 minutah (zmanjšanje za $\geq 33\%$ po 15 minutah in $\geq 50\%$ po 30 minutah).

Pediatrična populacija

Podatki niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Fentanil je zelo lipofilen in se lahko zelo hitro absorbira skozi ustno sluznico, počasneje pa v gastrointestinalnem traktu. Po peroralnem vnosu je fentanil izrazito podvržen presnovi v jetrih in črevesju, presnovki pa ne prispevajo k terapevtskemu učinku fentanila.

Tehnologija, ki je uporabljena v zdravilu Vellofent, omogoča hitro sproščanje fentanila in povečuje hitrost in obseg absorpcije fentanila skozi ustno sluznico. Absolutne biološke uporabnosti zdravila Vellofent niso določali, ocenjujejo pa, da je približno 70 %.

Absorpcija

Povprečne največje koncentracije fentanila v plazmi so od 360 do 2070 pg/ml (po odmerjanju 133 do 800 μ g zdravila Vellofent), dosežene pa so v 50 oziroma 90 minutah.

Porazdelitev

Fentanil je zelo lipofilen in se dobro porazdeli po žilnem sistemu z velikim navideznim volumnom porazdelitve. Po podjezični uporabi zdravila Vellofent poteka hitra začetna porazdelitev fentanila, pri kateri

se enakomerno porazdeli med plazmo in dobro prekrvljenimi tkivi (možgani, srcem in pljuči). Kasneje se fentanil ponovno porazdeli med prostorom globokih tkiv (mišic in maščevja) in plazmo. Vežava fentanila na proteine v plazmi znaša od 80 % do 85 %. V največji meri se veže na alfa-1-kisli glikoprotein, v manjši meri pa tudi na albumine in lipoproteine. Prosta frakcija fentanila se povečuje s stopnjo acidoze.

Biotransformacija in izločanje

Fentanil se presnavlja v jetrih in črevesni sluznici v norfentanil s pomočjo izoencima CYP3A4. V študijah na živalih norfentanil ni bil farmakološko aktiven. Več kot 90 % danega odmerka fentanila se odstrani z biotransformacijo v N-dealkilirane in hidroksilirane neaktivne presnovke.

Po intravenskem dajanju fentanila se manj kot 7 % danega odmerka izloči v nespremenjeni obliki z urinom in približno zgolj 1 % odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z blatom. Presnovki se večinoma izločajo z urinom, izločanje z blatom pa je manj pomembno.

Končno fazo izločanja fentanila določa ponovna porazdelitev med plazmo in prostorom globokih tkiv. Po dajanju zdravila Vellofent je končni razpolovni čas izločanja približno 12 ur.

Linearnost/nelinearnost

Dokazali so, da je koncentracija sorazmerna danemu odmerku v razponu od 133 mikrogramov do 800 mikrogramov.

Okvara ledvic/jeter

Zaradi okvare jeter ali ledvic se lahko poveča koncentracija v serumu. Pri starejših, kahektičnih ali splošno prizadetih bolnikih je lahko očistek fentanila manjši, kar lahko povzroči podaljšanje končnega razpolovnega časa učinkovine (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Rezultati študij toksičnega delovanja na razvoj zarodka/plodu, ki so jih izvajali na podganah in kuncih, niso pokazali, da bi zdravilo povzročilo malformacije ali odmike v razvoju, če je bilo uporabljeno v času organogeneze.

V študiji vpliva na plodnost in zgodnji razvoj zarodka pri podganah so pri velikih odmerkih (300 µg/kg/dan subkutano) opazali učinek na samce, ki se je ujema s sedativnim delovanjem fentanila v študijah na živalih. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bila stopnja preživetja mladičev značilno zmanjšana pri odmerkih, ki so bili zelo toksični za matere. Nadaljnji izsledki pri odmerkih, toksičnih za mater, so obsegali zakasnitev telesnega razvoja, senzoričnih funkcij, refleksov in vedenja pri mladičih generacije F1. Ti učinki bi bili lahko bodisi posredni zaradi spremenjene materine nege in/ali zmanjšanega deleža doječih mater ali zaradi neposrednega delovanja fentanila na mladiče.

Študije karcinogenosti (26-tedenski kožni alternativni biopreizkus na Tg.AC transgenskih miših; dveletna študija subkutane karcinogenosti na podganah) s fentanilom niso odkrile izsledkov, ki bi kazali na onkogeni potencial. Ocena posnetkov možganov iz študije karcinogenosti pri podganah je pokazala možganske lezije pri živalih, ki so jim dajali visoke odmerke fentanilijevega citrata. Pomen teh izsledkov za človeka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih zdravil

kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni
mikrokristalna celuloza
dinatrijev fosfat, brezvodni
hipromeloza
makrogol
magnezijev stearat
maltodekstrin

titanov dioksid (E171)
triacetin
tiskarsko črnilo [šelak, črni železov oksid (E172)]

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varni pretisni omoti z odlepljanjem:

- pretisni omoti iz poliamid-aluminij-PVC / aluminijaste folije v zunanji škatli iz kartona.
- pretisni omoti iz poliamid-aluminij-PVC / aluminij-PET folije v zunanji škatli iz kartona.

Velikosti pakiranja: 3, 4, 15 ali 30 podjezičnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pretisni omot je treba odpreti tako kot je prikazano na foliji pretisnega omota. Potegniti je treba zavihek in odlepiti folijo pretisnega omota ter nežno odstraniti podjezično tableto. Podjezične tablete se ne sme potiskati skozi pretisni omot.

Podjezičnih tablet s preostalo učinkovino se ne sme odvreči med gospodinjske odpadke.

Odpadni material je treba varno zavreči. Bolnike/skrbnike je treba pozvati, da neuporabljeno zdravilo zavržejo v skladu z nacionalnimi in lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma Österreich GmbH
Brigittenuer Lände 50-54
1200 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA/DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01624/001-048

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.02.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 13.11.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 4. 2019