

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa orosolubile contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato).

Eccipiente(i): Ogni compressa contiene 8 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orosolubile.

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

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.

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 gli effetti indesiderati. 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 pari concentrazione.

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 alla concentrazione 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, i pazienti devono continuare con questo dosaggio utilizzando una singola compressa di quel dato dosaggio.

I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con Effentora durante la terapia di mantenimento.

Riaggiustamento del dosaggio

Solitamente 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.

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

Sospensione della terapia

La terapia con Effentora deve essere sospesa immediatamente, se non più necessaria.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'uso di Effentora non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

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.

Insufficienza epatica o renale

Effentora deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza 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.

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 in blister dall'insieme dei blister distaccandola lungo le linee perforate. Il blister singolo va quindi piegato in corrispondenza della linea stampata sulla pellicola posteriore. Infine, per estrarre la compressa, si dovrà rimuovere la pellicola. I pazienti devono essere avvertiti di non cercare di schiacciare o spezzare la compressa.

Una volta rimossa dalla confezione dei 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 parte superiore della bocca (al di sopra di un molare superiore tra la guancia e la gengiva).

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.

La compressa di Effentora non deve essere succhiata, masticata o ingerita, in quanto ciò si tradurrà in concentrazioni plasmatiche minori di quelle che si ottengono quando la compressa viene assunta secondo le indicazioni.

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

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi (vedere paragrafo 4.1), poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Depressione respiratoria severa o pneumopatie ostruttive gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ai pazienti e a chi li assiste deve essere insegnato che Effentora contiene una quantità di principio attivo che può risultare fatale per un bambino, e di mantenere pertanto tutte le compresse fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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.

È importante che la terapia con oppioidi a lunga durata di azione per trattare il dolore persistente del paziente sia stata stabilizzata prima di iniziare la terapia con Effentora.

Come per tutti gli oppioidi, esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso del fentanil. 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.

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.

Il fentanil somministrato per via endovenosa può provocare bradicardia. In studi clinici con Effentora, non vi è stata alcuna chiara evidenza di bradicardia. Tuttavia, Effentora deve essere utilizzato con cautela ai pazienti che già presentano bradiaritmie.

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.

Dopo somministrazione ripetuta di oppioidi come il fentanil, si può sviluppare una dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, la dipendenza iatrogena dopo uso terapeutico di oppioidi è rara.

Questo medicinale contiene 8 mg di sodio per compressa.

Ciò va tenuto presente nei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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. La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del CYP3A4 può ridurre l'efficacia di Effentora. 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.

La co-somministrazione di altri medicinali ad azione depressiva per il sistema nervoso centrale, tra cui altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici ad azione sedativa e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi.

Effentora non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un potenziamento forte e imprevedibile da parte degli inibitori delle MAO.

Il concomitante uso di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Essi hanno alta affinità per i recettori degli oppioidi e 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato 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, il fentanil può provocare nel neonato una sindrome da sospensione.

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, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il neonato.

Il fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato al seno. Il fentanil deve essere utilizzato dalle donne che allattano soltanto se i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi sia per la madre che per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose (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

Con Effentora ci si può aspettare che compaiano gli effetti indesiderati tipici 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.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento, e segnalate nel corso degli studi clinici erano le seguenti (le frequenze sono definite come: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/10$, non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$; all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità):

	Molto comune	Comune	Non comune
Esami diagnostici			Diminuzione del numero di piastrine Aumento della frequenza cardiaca Diminuzione dell'ematocrito Diminuzione dell'emoglobina
Patologie cardiache			Tachicardia, bradicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Neutropenia Piastrinopenia
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di sbandamento o di instabilità	Disgeusia Sonnolenza Letargia Cefalea Tremori Sedazione	Depressione del livello di coscienza Disturbi dell'attenzione Disturbi cognitivi Ipoestesia Disturbi dell'equilibrio Emicrania Disfunzione motoria Disartria
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista Iperemia oculare Sensazione anomala nell'occhio Fotopsia Visione offuscata Acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine Tinnito Fastidio all'orecchio

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Dolore faringolaringeo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Stomatite Secchezza delle fauci Diarrea	Ulcerazioni nella bocca Ipoestesia orale Fastidio in bocca Vesciche sulla mucosa orale Discromie della mucosa orale Disturbi a carico dei tessuti molli della bocca Glossodinia Vescicole sulla lingua Dolore alle gengive Fastidio gastrico Ulcere sulla lingua Glossite Dispepsia Dolore addominale Esofagite Malattia da reflusso gastroesofageo Screpolatura delle labbra Labbra secche Disturbi ai denti Mal di denti
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi	Sudorazione fredda Gonfiore al viso Eritema Prurito generalizzato Alopecia Onicoressi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia Contrazioni muscolari Debolezza muscolare Mal di schiena
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi orale Faringite Pustole orali
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Cadute
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Mieloma multiplo

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie vascolari			Arrossamento al viso Ipertensione Vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di somministrazione tra cui dolore, ulcerazione, irritazione, parestesie, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche	Spossatezza	Astenia Malessere Fiacca Fastidio toracico Sensazioni strane Agitazione Sete Sensazione di freddo Brividi Sensazione di caldo Sindrome da astinenza del medicinale
Disturbi psichiatrici		Disorientamento Euforia	Ansia Nervosismo Allucinazioni Allucinazioni visive Insonnia Stato confusionale

4.9 Sovradosaggio

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, la più grave delle quali è la depressione respiratoria.

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 e dello status ventilatorio e circolatorio, e in una ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessaria.

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.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti già trattati 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; derivati della fenilpiperidina;
Codice ATC N02AB03.

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.

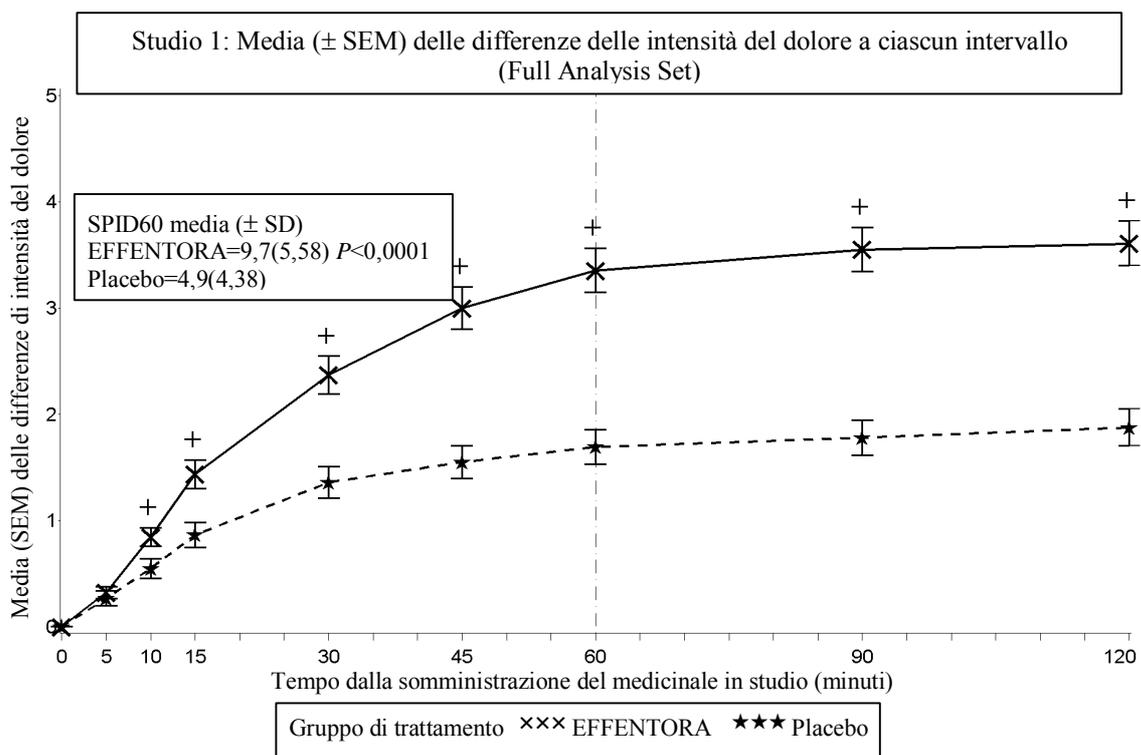
Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai suoi livelli plasmatici. In generale, la concentrazione efficace e la concentrazione tossica aumentano con l'aumentata tolleranza verso gli oppioidi. La rapidità con la quale si sviluppa la tolleranza varia notevolmente da un soggetto all'altro. Di 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.

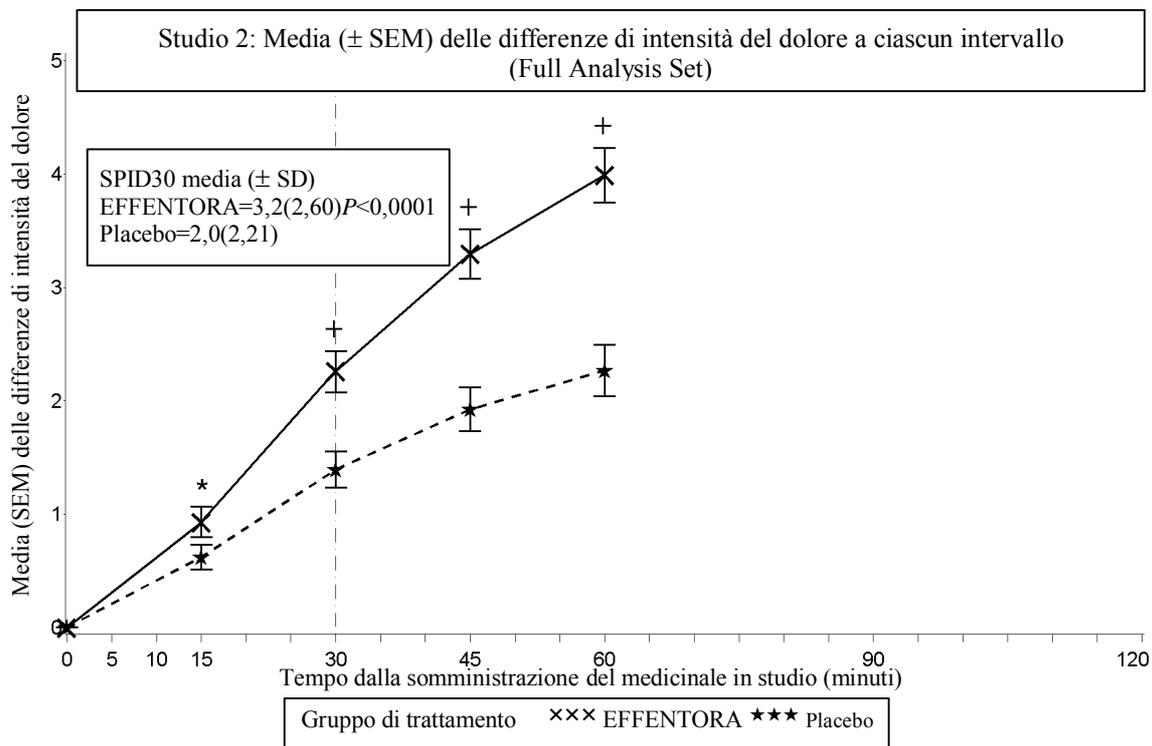
La sicurezza e l'efficacia di Effentora sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'inizio dell'episodio di esacerbazione del dolore. L'uso preventivo di Effentora per gli episodi prevedibili di dolore non è stato studiato nei trial clinici. Sono stati condotti due studi cross-over 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 principale, 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 dopo 10 minuti nello studio 1 e già dopo 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 stazionamento (definito come tempo necessario perché la compressa si disintegri completamente dopo la somministrazione orale) non influisce sulla precocità dell'esposizione generale al fentanil.

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.

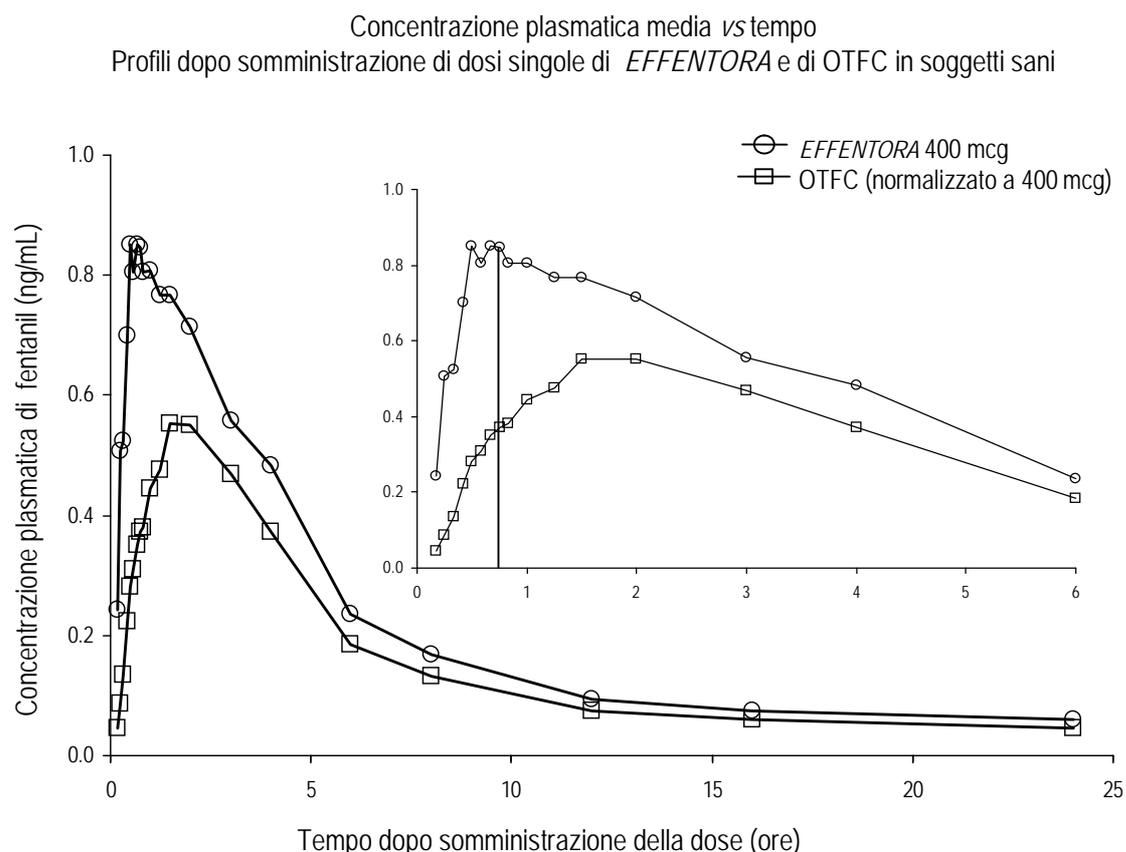
Parametri farmacocinetici* in soggetti adulti trattati con Effentora

Parametro farmacocinetico (media)	Effentora 400 microgrammi
Biodisponibilità assoluta	65% (±20%)
Frazione assorbita attraverso la mucosa	48% (±31,8%)
T_{max} (minuti) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng·h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	6,48 (± 2,98)

* Riferiti a campioni di sangue venoso (plasma). Le concentrazioni sieriche di fentanil citrato 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 posologia 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 adipe) e il plasma.

Il legame del fentanil con le proteine del plasma varia tra l' 80% e l' 85%. La principale proteina di legame è l'alfa-1-glicoproteina acida, ma 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% 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 ridistribuzione tra il plasma e il compartimento dei tessuti profondi. Tale fase di eliminazione è lenta, con un'emivita di eliminazione finale media $t_{1/2}$ di circa 22 ore dopo somministrazione orale della formulazione 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/non-linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi condotti su ratti femmine hanno evidenziato una diminuzione della fertilità e un aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano da attribuire a tossicità materna e non ad azione diretta della sostanza sull'embrione in sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, la percentuale di sopravvivenza della prole è risultata significativamente ridotta con dosi che facevano leggermente diminuire il peso materno. Tale effetto può essere dovuto sia a un'alterata assistenza materna che a un effetto diretto del fentanil sui piccoli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio bicarbonato
Sodio carbonato anidro
Acido citrico anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 astucci 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

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
Francia

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

EU/0/00/000/000-000

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa orosolubile contiene 200 microgrammi di fentanil (come citrato).

Eccipiente(i): Ogni compressa contiene 16 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orosolubile.

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

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.

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 gli effetti indesiderati. 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 pari concentrazione.

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 alla concentrazione 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, i pazienti devono continuare con questo dosaggio utilizzando una singola compressa di quel dato dosaggio.

I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con Effentora durante la terapia di mantenimento.

Riaggiustamento del dosaggio

Solitamente 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.

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

Sospensione della terapia

La terapia con Effentora deve essere sospesa immediatamente, se non più necessaria.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'uso di Effentora non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

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.

Insufficienza epatica o renale

Effentora deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza 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.

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 in blister dall'insieme dei blister distaccandola lungo le linee perforate. Il blister singolo va quindi piegato in corrispondenza della linea stampata sulla pellicola posteriore. Infine, per estrarre la compressa, si dovrà rimuovere la pellicola. I pazienti devono essere avvertiti di non cercare di schiacciare o spezzare la compressa.

Una volta rimossa dalla confezione dei 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 parte superiore della bocca (al di sopra di un molare superiore tra la guancia e la gengiva).

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.

La compressa di Effentora non deve essere succhiata, masticata o ingerita, in quanto ciò si tradurrà in concentrazioni plasmatiche minori di quelle che si ottengono quando la compressa viene assunta secondo le indicazioni.

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

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi (vedere paragrafo 4.1), poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Depressione respiratoria severa o pneumopatie ostruttive gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ai pazienti e a chi li assiste deve essere insegnato che Effentora contiene una quantità di principio attivo che può risultare fatale per un bambino, e di mantenere pertanto tutte le compresse fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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.

È importante che la terapia con oppioidi a lunga durata di azione per trattare il dolore persistente del paziente sia stata stabilizzata prima di iniziare la terapia con Effentora.

Come per tutti gli oppioidi, esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso del fentanil. 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.

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.

Il fentanil somministrato per via endovenosa può provocare bradicardia. In studi clinici con Effentora, non vi è stata alcuna chiara evidenza di bradicardia. Tuttavia, Effentora deve essere utilizzato con cautela ai pazienti che già presentano bradiaritmie.

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.

Dopo somministrazione ripetuta di oppioidi come il fentanil, si può sviluppare una dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, la dipendenza iatrogena dopo uso terapeutico di oppioidi è rara.

Questo medicinale contiene 16 mg di sodio per compressa.

Ciò va tenuto presente nei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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. La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del CYP3A4 può ridurre l'efficacia di Effentora. 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.

La co-somministrazione di altri medicinali ad azione depressiva per il sistema nervoso centrale, tra cui altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici ad azione sedativa e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi.

Effentora non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un potenziamento forte e imprevedibile da parte degli inibitori delle MAO.

Il concomitante uso di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Essi hanno alta affinità per i recettori degli oppioidi e 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato 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, il fentanil può provocare nel neonato una sindrome da sospensione.

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, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il neonato.

Il fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato al seno. Il fentanil deve essere utilizzato dalle donne che allattano soltanto se i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi sia per la madre che per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose (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

Con Effentora ci si può aspettare che compaiano gli effetti indesiderati tipici 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.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento, e segnalate nel corso degli studi clinici erano le seguenti (le frequenze sono definite come: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/10$, non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$; all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità):

	Molto comune	Comune	Non comune
Esami diagnostici			Diminuzione del numero di piastrine Aumento della frequenza cardiaca Diminuzione dell'ematocrito Diminuzione dell'emoglobina
Patologie cardiache			Tachicardia, bradicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Neutropenia Piastrinopenia
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di sbandamento o di instabilità	Disgeusia Sonnolenza Letargia Cefalea Tremori Sedazione	Depressione del livello di coscienza Disturbi dell'attenzione Disturbi cognitivi Ipoestesia Disturbi dell'equilibrio Emicrania Disfunzione motoria Disartria
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista Iperemia oculare Sensazione anomala nell'occhio Fotopsia Visione offuscata Acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine Tinnito Fastidio all'orecchio

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Dolore faringolaringeo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Stomatite Secchezza delle fauci Diarrea	Ulcerazioni nella bocca Ipoestesia orale Fastidio in bocca Vesciche sulla mucosa orale Discromie della mucosa orale Disturbi a carico dei tessuti molli della bocca Glossodinia Vescicole sulla lingua Dolore alle gengive Fastidio gastrico Ulcere sulla lingua Glossite Dispepsia Dolore addominale Esofagite Malattia da reflusso gastroesofageo Screpolatura delle labbra Labbra secche Disturbi ai denti Mal di denti
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi	Sudorazione fredda Gonfiore al viso Eritema Prurito generalizzato Alopecia Onicoressi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia Contrazioni muscolari Debolezza muscolare Mal di schiena
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi orale Faringite Pustole orali
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Cadute
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Mieloma multiplo

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie vascolari			Arrossamento al viso Ipertensione Vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di somministrazione tra cui dolore, ulcerazione, irritazione, parestesie, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche	Spossatezza	Astenia Malessere Fiacca Fastidio toracico Sensazioni strane Agitazione Sete Sensazione di freddo Brividi Sensazione di caldo Sindrome da astinenza del medicinale
Disturbi psichiatrici		Disorientamento Euforia	Ansia Nervosismo Allucinazioni Allucinazioni visive Insonnia Stato confusionale

4.9 Sovradosaggio

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, la più grave delle quali è la depressione respiratoria.

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 e dello status ventilatorio e circolatorio, e in una ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessaria.

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.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti già trattati 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; derivati della fenilpiperidina;
Codice ATC N02AB03.

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.

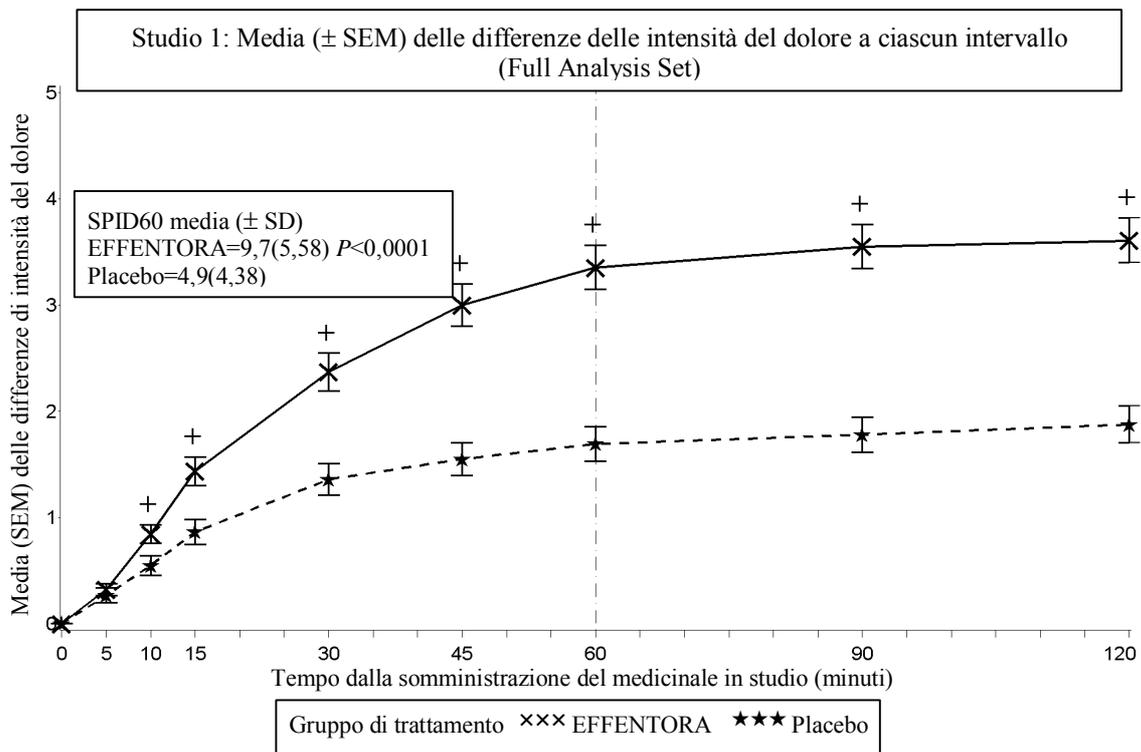
Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai suoi livelli plasmatici. In generale, la concentrazione efficace e la concentrazione tossica aumentano con l'aumentata tolleranza verso gli oppioidi. La rapidità con la quale si sviluppa la tolleranza varia notevolmente da un soggetto all'altro. Di 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.

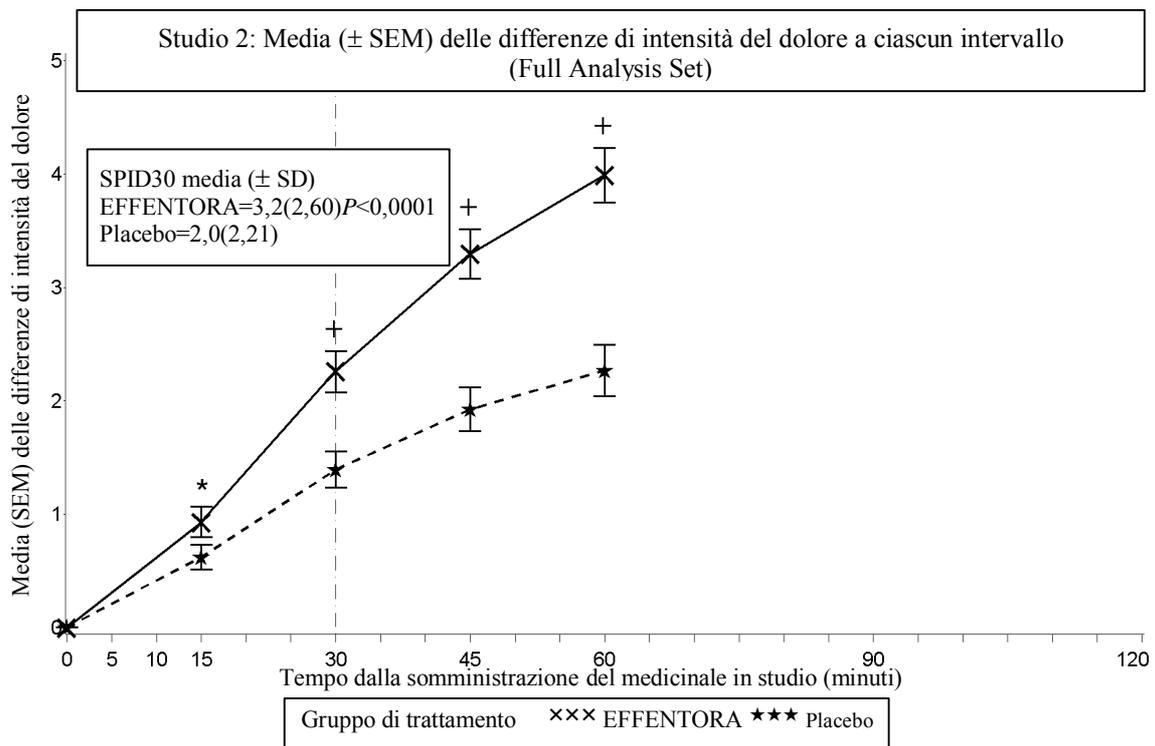
La sicurezza e l'efficacia di Effentora sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'inizio dell'episodio di esacerbazione del dolore. L'uso preventivo di Effentora per gli episodi prevedibili di dolore non è stato studiato nei trial clinici. Sono stati condotti due studi cross-over 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 principale, 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 dopo 10 minuti nello studio 1 e già dopo 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 stazionamento (definito come tempo necessario perché la compressa si disintegri completamente dopo la somministrazione orale) non influisce sulla precocità dell'esposizione generale al fentanil.

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.

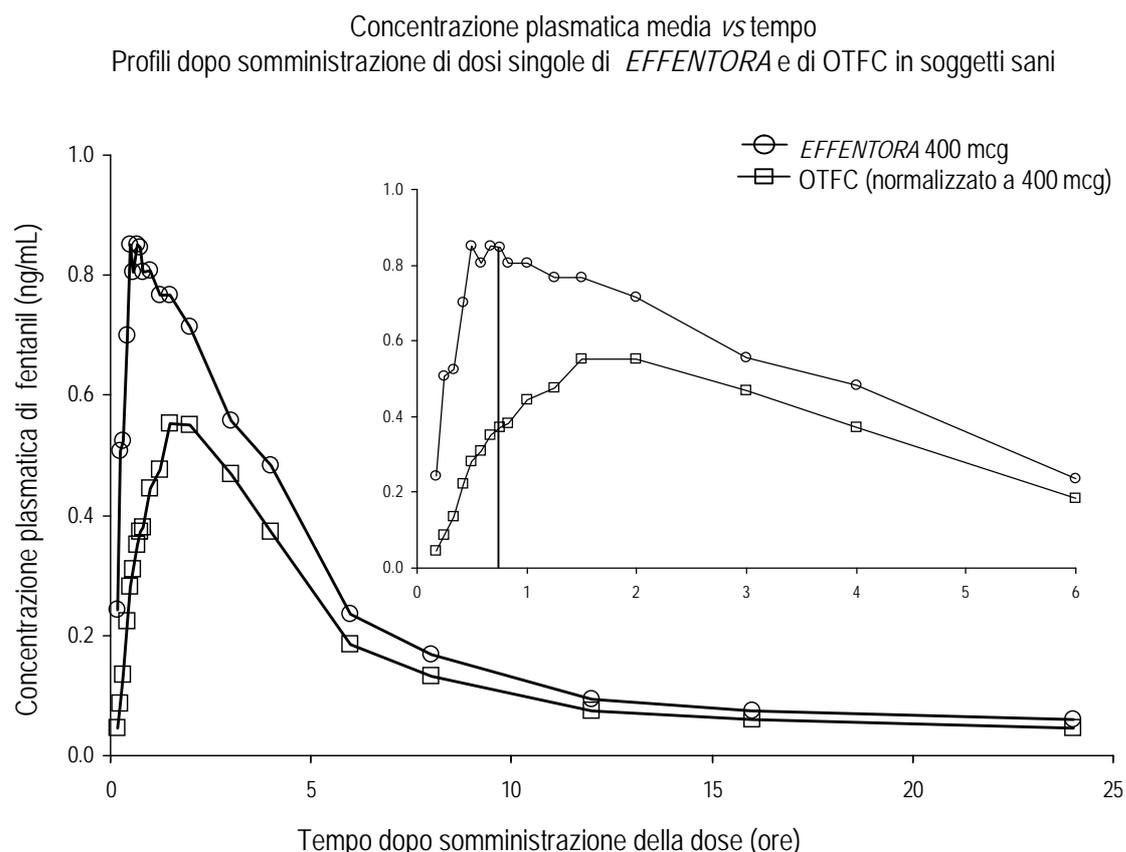
Parametri farmacocinetici* in soggetti adulti trattati con Effentora

Parametro farmacocinetico (media)	Effentora 400 microgrammi
Biodisponibilità assoluta	65% (±20%)
Frazione assorbita attraverso la mucosa	48% (±31,8%)
T_{max} (minuti) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng·h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	6,48 (± 2,98)

* Riferiti a campioni di sangue venoso (plasma). Le concentrazioni sieriche di fentanil citrato 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 posologia 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 adipe) e il plasma.

Il legame del fentanil con le proteine del plasma varia tra l' 80% e l' 85%. La principale proteina di legame è l'alfa-1-glicoproteina acida, ma 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% 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 ridistribuzione tra il plasma e il compartimento dei tessuti profondi. Tale fase di eliminazione è lenta, con un'emivita di eliminazione finale media $t_{1/2}$ di circa 22 ore dopo somministrazione orale della formulazione 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/non-linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi condotti su ratti femmine hanno evidenziato una diminuzione della fertilità e un aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano da attribuire a tossicità materna e non ad azione diretta della sostanza sull'embrione in sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, la percentuale di sopravvivenza della prole è risultata significativamente ridotta con dosi che facevano leggermente diminuire il peso materno. Tale effetto può essere dovuto sia a un'alterata assistenza materna che a un effetto diretto del fentanil sui piccoli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio bicarbonato
Sodio carbonato anidro
Acido citrico anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 astucci 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

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
Francia

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

EU/0/00/000/000-000

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa orosolubile contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato).

Eccipiente(i): Ogni compressa contiene 16 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orosolubile.

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

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.

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 gli effetti indesiderati. 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 pari concentrazione.

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 alla concentrazione 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, i pazienti devono continuare con questo dosaggio utilizzando una singola compressa di quel dato dosaggio.

I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con Effentora durante la terapia di mantenimento.

Riaggiustamento del dosaggio

Solitamente 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.

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

Sospensione della terapia

La terapia con Effentora deve essere sospesa immediatamente, se non più necessaria.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'uso di Effentora non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

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.

Insufficienza epatica o renale

Effentora deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza 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.

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 in blister dall'insieme dei blister distaccandola lungo le linee perforate. Il blister singolo va quindi piegato in corrispondenza della linea stampata sulla pellicola posteriore. Infine, per estrarre la compressa, si dovrà rimuovere la pellicola. I pazienti devono essere avvertiti di non cercare di schiacciare o spezzare la compressa.

Una volta rimossa dalla confezione dei 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 parte superiore della bocca (al di sopra di un molare superiore tra la guancia e la gengiva).

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.

La compressa di Effentora non deve essere succhiata, masticata o ingerita, in quanto ciò si tradurrà in concentrazioni plasmatiche minori di quelle che si ottengono quando la compressa viene assunta secondo le indicazioni.

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

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi (vedere paragrafo 4.1), poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Depressione respiratoria severa o pneumopatie ostruttive gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ai pazienti e a chi li assiste deve essere insegnato che Effentora contiene una quantità di principio attivo che può risultare fatale per un bambino, e di mantenere pertanto tutte le compresse fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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.

È importante che la terapia con oppioidi a lunga durata di azione per trattare il dolore persistente del paziente sia stata stabilizzata prima di iniziare la terapia con Effentora.

Come per tutti gli oppioidi, esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso del fentanil. 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.

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.

Il fentanil somministrato per via endovenosa può provocare bradicardia. In studi clinici con Effentora, non vi è stata alcuna chiara evidenza di bradicardia. Tuttavia, Effentora deve essere utilizzato con cautela ai pazienti che già presentano bradiaritmie.

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.

Dopo somministrazione ripetuta di oppioidi come il fentanil, si può sviluppare una dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, la dipendenza iatrogena dopo uso terapeutico di oppioidi è rara.

Questo medicinale contiene 16 mg di sodio per compressa.

Ciò va tenuto presente nei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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. La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del CYP3A4 può ridurre l'efficacia di Effentora. 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.

La co-somministrazione di altri medicinali ad azione depressiva per il sistema nervoso centrale, tra cui altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici ad azione sedativa e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi.

Effentora non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un potenziamento forte e imprevedibile da parte degli inibitori delle MAO.

Il concomitante uso di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Essi hanno alta affinità per i recettori degli oppioidi e 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato 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, il fentanil può provocare nel neonato una sindrome da sospensione.

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, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il neonato.

Il fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato al seno. Il fentanil deve essere utilizzato dalle donne che allattano soltanto se i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi sia per la madre che per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose (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

Con Effentora ci si può aspettare che compaiano gli effetti indesiderati tipici 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.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento, e segnalate nel corso degli studi clinici erano le seguenti (le frequenze sono definite come: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/10$, non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$; all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità):

	Molto comune	Comune	Non comune
Esami diagnostici			Diminuzione del numero di piastrine Aumento della frequenza cardiaca Diminuzione dell'ematocrito Diminuzione dell'emoglobina
Patologie cardiache			Tachicardia, bradicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Neutropenia Piastrinopenia
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di sbandamento o di instabilità	Disgeusia Sonnolenza Letargia Cefalea Tremori Sedazione	Depressione del livello di coscienza Disturbi dell'attenzione Disturbi cognitivi Ipoestesia Disturbi dell'equilibrio Emicrania Disfunzione motoria Disartria
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista Iperemia oculare Sensazione anomala nell'occhio Fotopsia Visione offuscata Acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine Tinnito Fastidio all'orecchio

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Dolore faringolaringeo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Stomatite Secchezza delle fauci Diarrea	Ulcerazioni nella bocca Ipoestesia orale Fastidio in bocca Vesciche sulla mucosa orale Discromie della mucosa orale Disturbi a carico dei tessuti molli della bocca Glossodinia Vescicole sulla lingua Dolore alle gengive Fastidio gastrico Ulcere sulla lingua Glossite Dispepsia Dolore addominale Esofagite Malattia da reflusso gastroesofageo Screpolatura delle labbra Labbra secche Disturbi ai denti Mal di denti
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi	Sudorazione fredda Gonfiore al viso Eritema Prurito generalizzato Alopecia Onicoressi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia Contrazioni muscolari Debolezza muscolare Mal di schiena
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi orale Faringite Pustole orali
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Cadute
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Mieloma multiplo

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie vascolari			Arrossamento al viso Ipertensione Vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di somministrazione tra cui dolore, ulcerazione, irritazione, parestesie, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche	Spossatezza	Astenia Malessere Fiacca Fastidio toracico Sensazioni strane Agitazione Sete Sensazione di freddo Brividi Sensazione di caldo Sindrome da astinenza del medicinale
Disturbi psichiatrici		Disorientamento Euforia	Ansia Nervosismo Allucinazioni Allucinazioni visive Insonnia Stato confusionale

4.9 Sovradosaggio

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, la più grave delle quali è la depressione respiratoria.

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 e dello status ventilatorio e circolatorio, e in una ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessaria.

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.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti già trattati 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; derivati della fenilpiperidina;
Codice ATC N02AB03.

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.

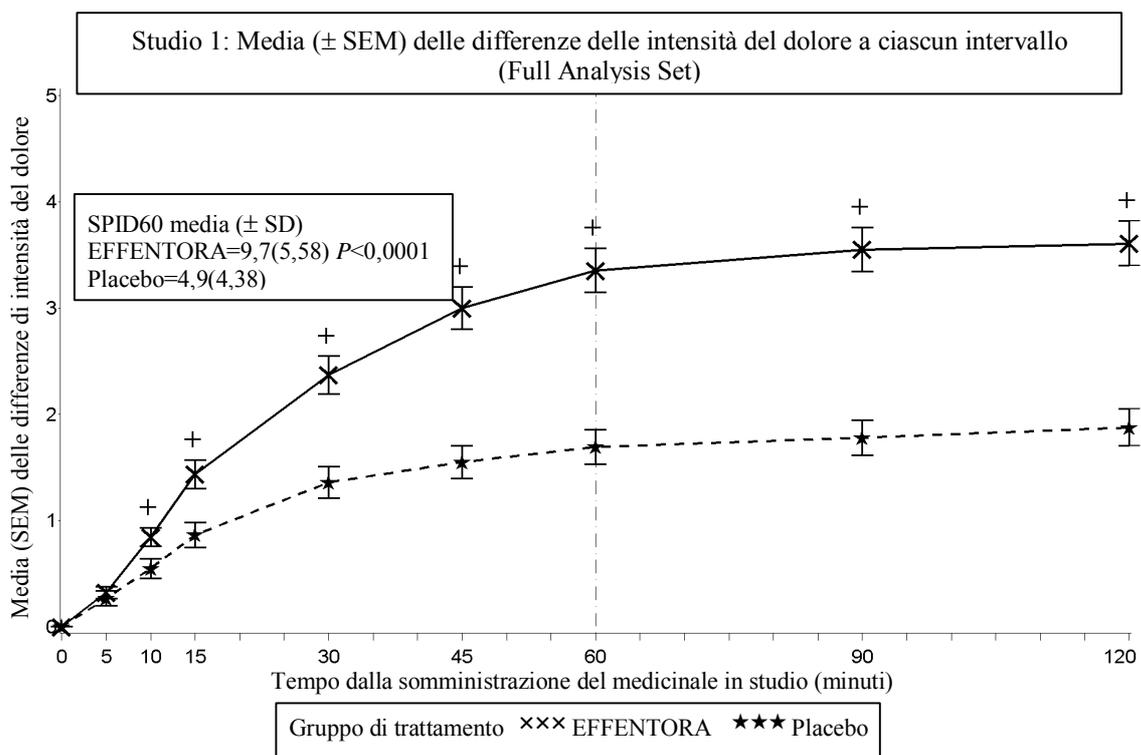
Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai suoi livelli plasmatici. In generale, la concentrazione efficace e la concentrazione tossica aumentano con l'aumentata tolleranza verso gli oppioidi. La rapidità con la quale si sviluppa la tolleranza varia notevolmente da un soggetto all'altro. Di 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.

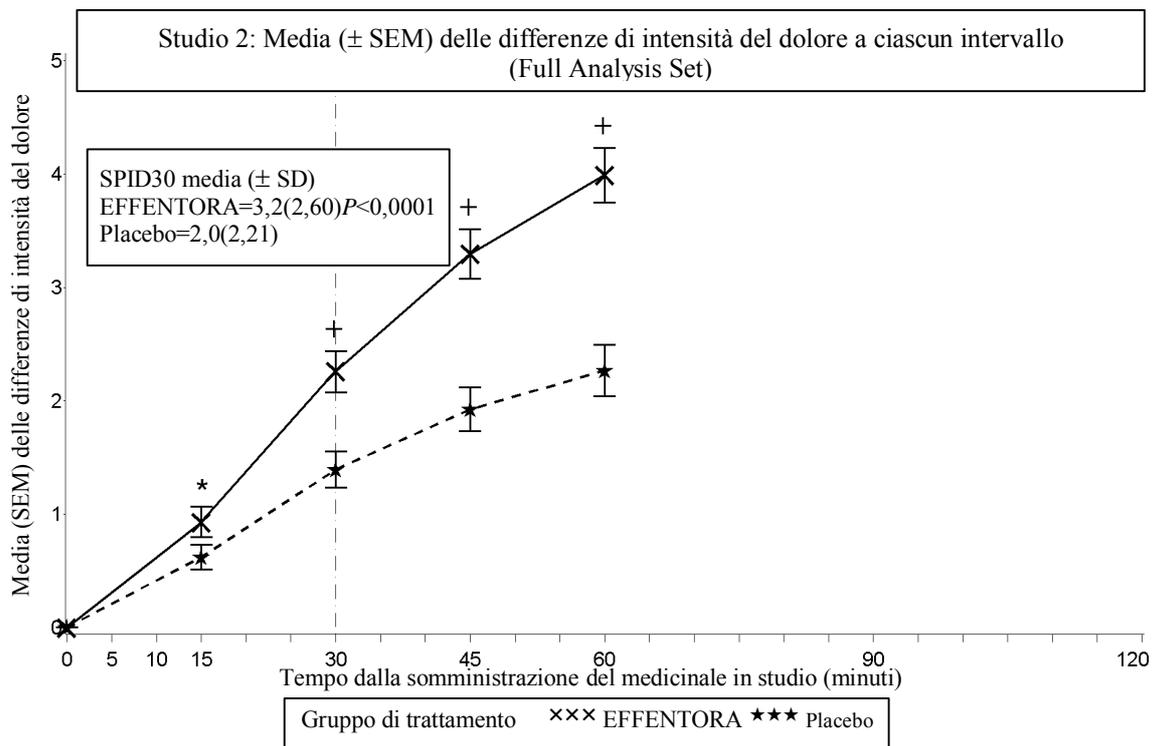
La sicurezza e l'efficacia di Effentora sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'inizio dell'episodio di esacerbazione del dolore. L'uso preventivo di Effentora per gli episodi prevedibili di dolore non è stato studiato nei trial clinici. Sono stati condotti due studi cross-over 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 principale, 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 dopo 10 minuti nello studio 1 e già dopo 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 stazionamento (definito come tempo necessario perché la compressa si disintegri completamente dopo la somministrazione orale) non influisce sulla precocità dell'esposizione generale al fentanil.

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.

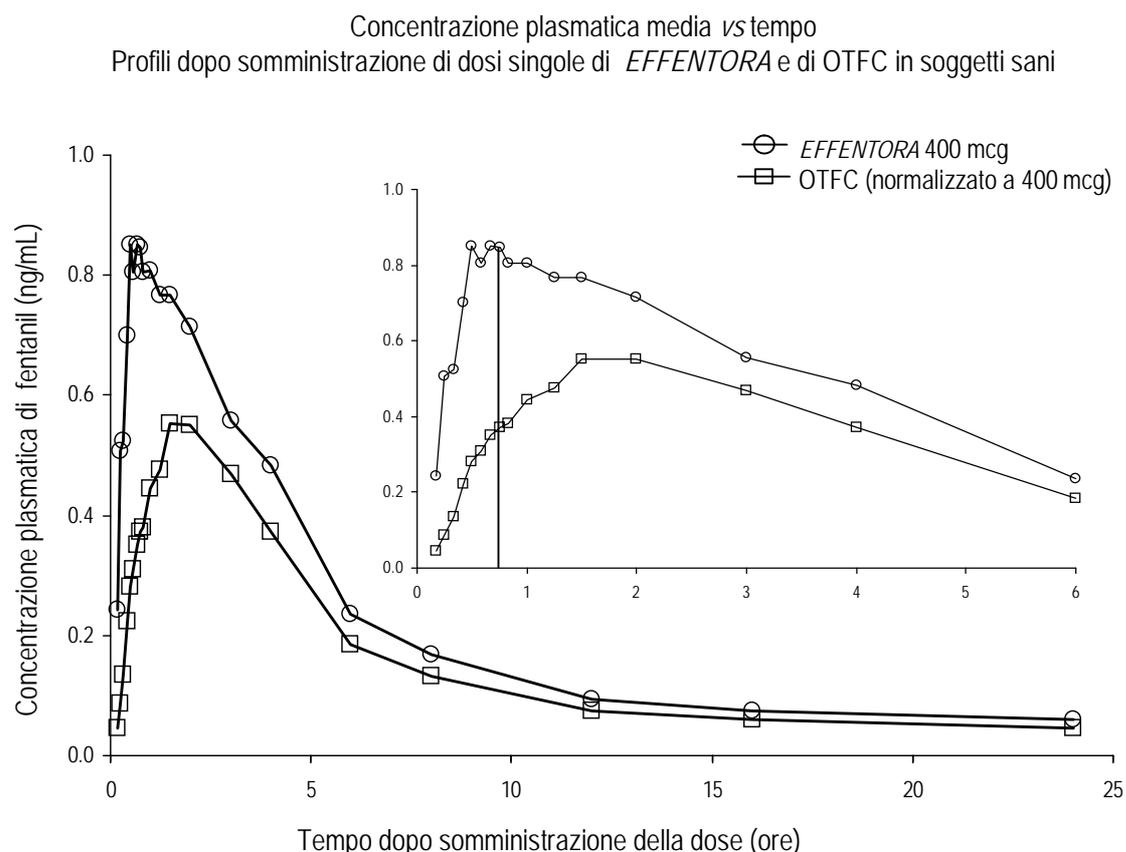
Parametri farmacocinetici* in soggetti adulti trattati con Effentora

Parametro farmacocinetico (media)	Effentora 400 microgrammi
Biodisponibilità assoluta	65% (±20%)
Frazione assorbita attraverso la mucosa	48% (±31,8%)
T_{max} (minuti) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng·h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	6,48 (± 2,98)

* Riferiti a campioni di sangue venoso (plasma). Le concentrazioni sieriche di fentanil citrato 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 posologia 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 adipe) e il plasma.

Il legame del fentanil con le proteine del plasma varia tra l' 80% e l' 85%. La principale proteina di legame è l'alfa-1-glicoproteina acida, ma 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% 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 ridistribuzione tra il plasma e il compartimento dei tessuti profondi. Tale fase di eliminazione è lenta, con un'emivita di eliminazione finale media $t_{1/2}$ di circa 22 ore dopo somministrazione orale della formulazione 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/non-linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi condotti su ratti femmine hanno evidenziato una diminuzione della fertilità e un aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano da attribuire a tossicità materna e non ad azione diretta della sostanza sull'embrione in sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, la percentuale di sopravvivenza della prole è risultata significativamente ridotta con dosi che facevano leggermente diminuire il peso materno. Tale effetto può essere dovuto sia a un'alterata assistenza materna che a un effetto diretto del fentanil sui piccoli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio bicarbonato
Sodio carbonato anidro
Acido citrico anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 astucci 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

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
Francia

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

EU/0/00/000/000-000

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa orosolubile contiene 600 microgrammi di fentanil (come citrato).

Eccipiente(i): Ogni compressa contiene 16 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orosolubile.

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

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.

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 gli effetti indesiderati. 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 pari concentrazione.

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 alla concentrazione 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, i pazienti devono continuare con questo dosaggio utilizzando una singola compressa di quel dato dosaggio.

I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con Effentora durante la terapia di mantenimento.

Riaggiustamento del dosaggio

Solitamente 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.

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

Sospensione della terapia

La terapia con Effentora deve essere sospesa immediatamente, se non più necessaria.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'uso di Effentora non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

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.

Insufficienza epatica o renale

Effentora deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza 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.

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 in blister dall'insieme dei blister distaccandola lungo le linee perforate. Il blister singolo va quindi piegato in corrispondenza della linea stampata sulla pellicola posteriore. Infine, per estrarre la compressa, si dovrà rimuovere la pellicola. I pazienti devono essere avvertiti di non cercare di schiacciare o spezzare la compressa.

Una volta rimossa dalla confezione dei 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 parte superiore della bocca (al di sopra di un molare superiore tra la guancia e la gengiva).

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.

La compressa di Effentora non deve essere succhiata, masticata o ingerita, in quanto ciò si tradurrà in concentrazioni plasmatiche minori di quelle che si ottengono quando la compressa viene assunta secondo le indicazioni.

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

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi (vedere paragrafo 4.1), poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Depressione respiratoria severa o pneumopatie ostruttive gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ai pazienti e a chi li assiste deve essere insegnato che Effentora contiene una quantità di principio attivo che può risultare fatale per un bambino, e di mantenere pertanto tutte le compresse fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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.

È importante che la terapia con oppioidi a lunga durata di azione per trattare il dolore persistente del paziente sia stata stabilizzata prima di iniziare la terapia con Effentora.

Come per tutti gli oppioidi, esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso del fentanil. 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.

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.

Il fentanil somministrato per via endovenosa può provocare bradicardia. In studi clinici con Effentora, non vi è stata alcuna chiara evidenza di bradicardia. Tuttavia, Effentora deve essere utilizzato con cautela ai pazienti che già presentano bradiaritmie.

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.

Dopo somministrazione ripetuta di oppioidi come il fentanil, si può sviluppare una dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, la dipendenza iatrogena dopo uso terapeutico di oppioidi è rara.

Questo medicinale contiene 16 mg di sodio per compressa.

Ciò va tenuto presente nei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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. La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del CYP3A4 può ridurre l'efficacia di Effentora. 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.

La co-somministrazione di altri medicinali ad azione depressiva per il sistema nervoso centrale, tra cui altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici ad azione sedativa e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi.

Effentora non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un potenziamento forte e imprevedibile da parte degli inibitori delle MAO.

Il concomitante uso di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Essi hanno alta affinità per i recettori degli oppioidi e 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato 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, il fentanil può provocare nel neonato una sindrome da sospensione.

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, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il neonato.

Il fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato al seno. Il fentanil deve essere utilizzato dalle donne che allattano soltanto se i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi sia per la madre che per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose (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

Con Effentora ci si può aspettare che compaiano gli effetti indesiderati tipici 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.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento, e segnalate nel corso degli studi clinici erano le seguenti (le frequenze sono definite come: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/10$, non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$; all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità):

	Molto comune	Comune	Non comune
Esami diagnostici			Diminuzione del numero di piastrine Aumento della frequenza cardiaca Diminuzione dell'ematocrito Diminuzione dell'emoglobina
Patologie cardiache			Tachicardia, bradicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Neutropenia Piastrinopenia
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di sbandamento o di instabilità	Disgeusia Sonnolenza Letargia Cefalea Tremori Sedazione	Depressione del livello di coscienza Disturbi dell'attenzione Disturbi cognitivi Ipoestesia Disturbi dell'equilibrio Emicrania Disfunzione motoria Disartria
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista Iperemia oculare Sensazione anomala nell'occhio Fotopsia Visione offuscata Acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine Tinnito Fastidio all'orecchio

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Dolore faringolaringeo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Stomatite Secchezza delle fauci Diarrea	Ulcerazioni nella bocca Ipoestesia orale Fastidio in bocca Vesciche sulla mucosa orale Discromie della mucosa orale Disturbi a carico dei tessuti molli della bocca Glossodinia Vescicole sulla lingua Dolore alle gengive Fastidio gastrico Ulcere sulla lingua Glossite Dispepsia Dolore addominale Esofagite Malattia da reflusso gastroesofageo Screpolatura delle labbra Labbra secche Disturbi ai denti Mal di denti
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi	Sudorazione fredda Gonfiore al viso Eritema Prurito generalizzato Alopecia Onicoressi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia Contrazioni muscolari Debolezza muscolare Mal di schiena
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi orale Faringite Pustole orali
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Cadute
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Mieloma multiplo

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie vascolari			Arrossamento al viso Ipertensione Vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di somministrazione tra cui dolore, ulcerazione, irritazione, parestesie, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche	Spossatezza	Astenia Malessere Fiacca Fastidio toracico Sensazioni strane Agitazione Sete Sensazione di freddo Brividi Sensazione di caldo Sindrome da astinenza del medicinale
Disturbi psichiatrici		Disorientamento Euforia	Ansia Nervosismo Allucinazioni Allucinazioni visive Insonnia Stato confusionale

4.9 Sovradosaggio

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, la più grave delle quali è la depressione respiratoria.

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 e dello status ventilatorio e circolatorio, e in una ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessaria.

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.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti già trattati 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; derivati della fenilpiperidina;
Codice ATC N02AB03.

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.

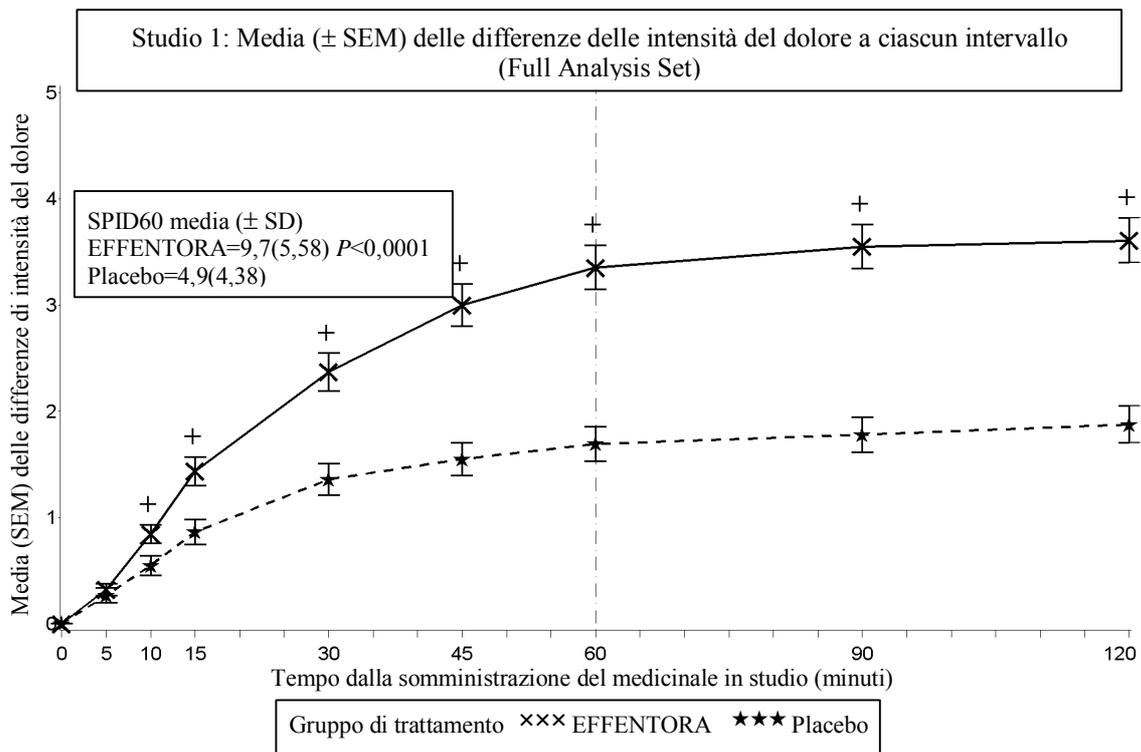
Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai suoi livelli plasmatici. In generale, la concentrazione efficace e la concentrazione tossica aumentano con l'aumentata tolleranza verso gli oppioidi. La rapidità con la quale si sviluppa la tolleranza varia notevolmente da un soggetto all'altro. Di 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.

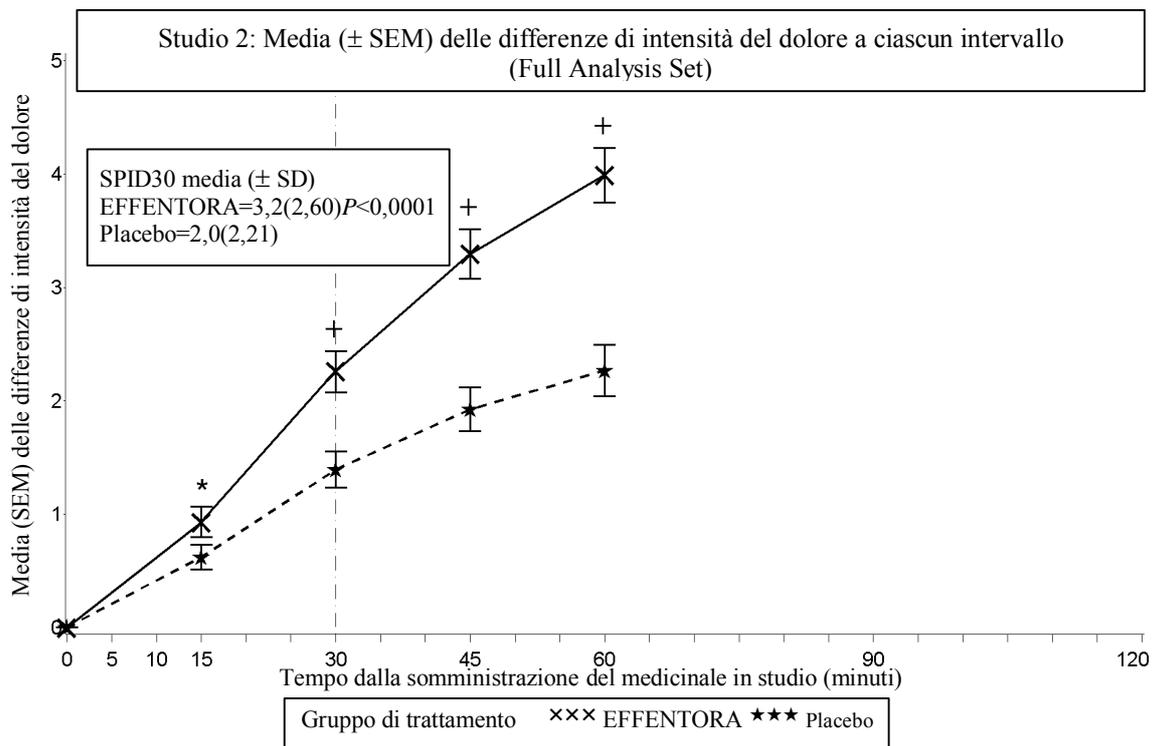
La sicurezza e l'efficacia di Effentora sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'inizio dell'episodio di esacerbazione del dolore. L'uso preventivo di Effentora per gli episodi prevedibili di dolore non è stato studiato nei trial clinici. Sono stati condotti due studi cross-over 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 principale, 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 dopo 10 minuti nello studio 1 e già dopo 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 stazionamento (definito come tempo necessario perché la compressa si disintegri completamente dopo la somministrazione orale) non influisce sulla precocità dell'esposizione generale al fentanil.

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.

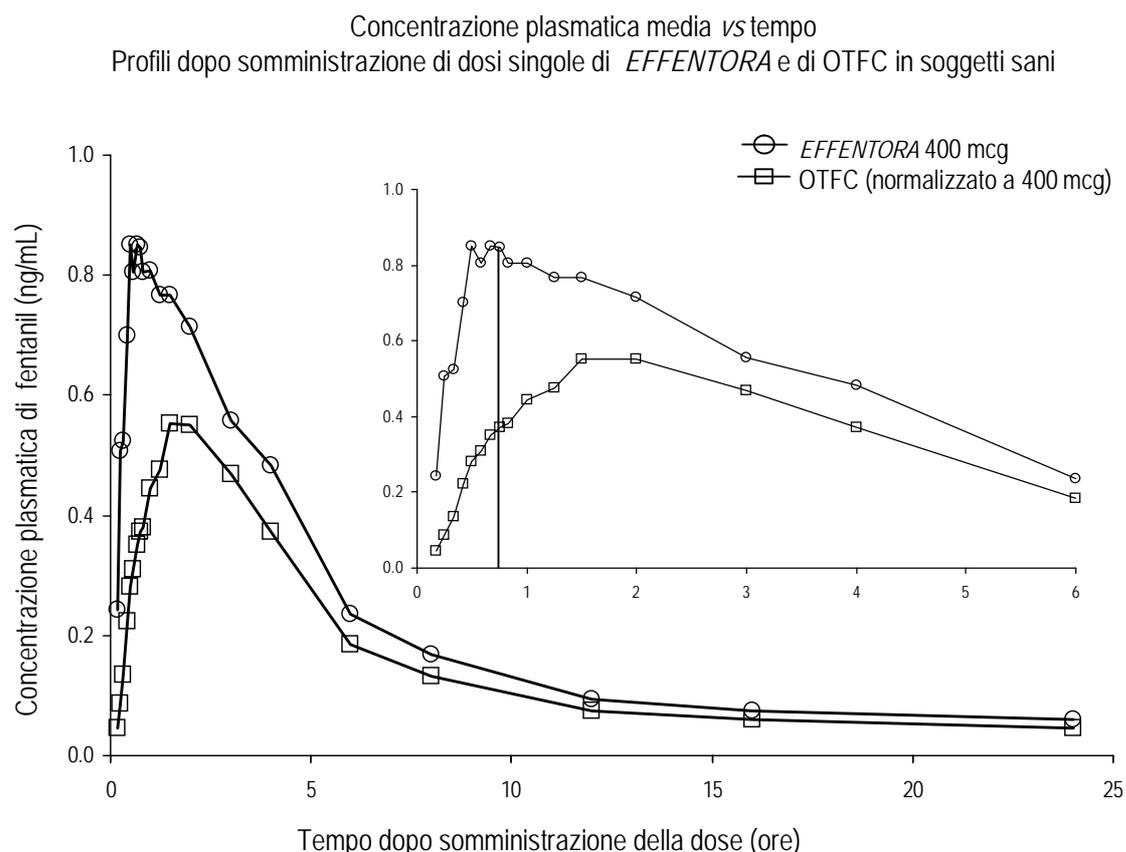
Parametri farmacocinetici* in soggetti adulti trattati con Effentora

Parametro farmacocinetico (media)	Effentora 400 microgrammi
Biodisponibilità assoluta	65% (±20%)
Frazione assorbita attraverso la mucosa	48% (±31,8%)
T_{max} (minuti) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng·h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	6,48 (± 2,98)

* Riferiti a campioni di sangue venoso (plasma). Le concentrazioni sieriche di fentanil citrato 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 posologia 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 adipe) e il plasma.

Il legame del fentanil con le proteine del plasma varia tra l' 80% e l' 85%. La principale proteina di legame è l'alfa-1-glicoproteina acida, ma 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% 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 ridistribuzione tra il plasma e il compartimento dei tessuti profondi. Tale fase di eliminazione è lenta, con un'emivita di eliminazione finale media $t_{1/2}$ di circa 22 ore dopo somministrazione orale della formulazione 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/non-linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi condotti su ratti femmine hanno evidenziato una diminuzione della fertilità e un aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano da attribuire a tossicità materna e non ad azione diretta della sostanza sull'embrione in sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, la percentuale di sopravvivenza della prole è risultata significativamente ridotta con dosi che facevano leggermente diminuire il peso materno. Tale effetto può essere dovuto sia a un'alterata assistenza materna che a un effetto diretto del fentanil sui piccoli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio bicarbonato
Sodio carbonato anidro
Acido citrico anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 astucci 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

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
Francia

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

EU/0/00/000/000-000

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa orosolubile contiene 800 microgrammi di fentanil (come citrato).

Eccipiente(i): Ogni compressa contiene 16 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orosolubile.

Compressa bianca, rotonda, con superfici piatte 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.

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 gli effetti indesiderati. 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 pari concentrazione.

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 alla concentrazione 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, i pazienti devono continuare con questo dosaggio utilizzando una singola compressa di quel dato dosaggio.

I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con Effentora durante la terapia di mantenimento.

Riaggiustamento del dosaggio

Solitamente 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.

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

Sospensione della terapia

La terapia con Effentora deve essere sospesa immediatamente, se non più necessaria.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'uso di Effentora non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

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.

Insufficienza epatica o renale

Effentora deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza 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.

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 in blister dall'insieme dei blister distaccandola lungo le linee perforate. Il blister singolo va quindi piegato in corrispondenza della linea stampata sulla pellicola posteriore. Infine, per estrarre la compressa, si dovrà rimuovere la pellicola. I pazienti devono essere avvertiti di non cercare di schiacciare o spezzare la compressa.

Una volta rimossa dalla confezione dei 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 parte superiore della bocca (al di sopra di un molare superiore tra la guancia e la gengiva).

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.

La compressa di Effentora non deve essere succhiata, masticata o ingerita, in quanto ciò si tradurrà in concentrazioni plasmatiche minori di quelle che si ottengono quando la compressa viene assunta secondo le indicazioni.

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

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi (vedere paragrafo 4.1), poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Depressione respiratoria severa o pneumopatie ostruttive gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ai pazienti e a chi li assiste deve essere insegnato che Effentora contiene una quantità di principio attivo che può risultare fatale per un bambino, e di mantenere pertanto tutte le compresse fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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.

È importante che la terapia con oppioidi a lunga durata di azione per trattare il dolore persistente del paziente sia stata stabilizzata prima di iniziare la terapia con Effentora.

Come per tutti gli oppioidi, esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso del fentanil. 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.

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.

Il fentanil somministrato per via endovenosa può provocare bradicardia. In studi clinici con Effentora, non vi è stata alcuna chiara evidenza di bradicardia. Tuttavia, Effentora deve essere utilizzato con cautela ai pazienti che già presentano bradiaritmie.

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.

Dopo somministrazione ripetuta di oppioidi come il fentanil, si può sviluppare una dipendenza fisica e/o psicologica. Tuttavia, la dipendenza iatrogena dopo uso terapeutico di oppioidi è rara.

Questo medicinale contiene 16 mg di sodio per compressa.

Ciò va tenuto presente nei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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. La co-somministrazione di agenti che inducono l'attività del CYP3A4 può ridurre l'efficacia di Effentora. 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.

La co-somministrazione di altri medicinali ad azione depressiva per il sistema nervoso centrale, tra cui altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici ad azione sedativa e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi.

Effentora non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un potenziamento forte e imprevedibile da parte degli inibitori delle MAO.

Il concomitante uso di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Essi hanno alta affinità per i recettori degli oppioidi e 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato 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, il fentanil può provocare nel neonato una sindrome da sospensione.

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, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il neonato.

Il fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato al seno. Il fentanil deve essere utilizzato dalle donne che allattano soltanto se i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi sia per la madre che per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose (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

Con Effentora ci si può aspettare che compaiano gli effetti indesiderati tipici 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.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento, e segnalate nel corso degli studi clinici erano le seguenti (le frequenze sono definite come: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/10$, non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$; all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità):

	Molto comune	Comune	Non comune
Esami diagnostici			Diminuzione del numero di piastrine Aumento della frequenza cardiaca Diminuzione dell'ematocrito Diminuzione dell'emoglobina
Patologie cardiache			Tachicardia, bradicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Neutropenia Piastrinopenia
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di sbandamento o di instabilità	Disgeusia Sonnolenza Letargia Cefalea Tremori Sedazione	Depressione del livello di coscienza Disturbi dell'attenzione Disturbi cognitivi Ipoestesia Disturbi dell'equilibrio Emicrania Disfunzione motoria Disartria
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista Iperemia oculare Sensazione anomala nell'occhio Fotopsia Visione offuscata Acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine Tinnito Fastidio all'orecchio

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Dolore faringolaringeo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Stomatite Secchezza delle fauci Diarrea	Ulcerazioni nella bocca Ipoestesia orale Fastidio in bocca Vesciche sulla mucosa orale Discromie della mucosa orale Disturbi a carico dei tessuti molli della bocca Glossodinia Vescicole sulla lingua Dolore alle gengive Fastidio gastrico Ulcere sulla lingua Glossite Dispepsia Dolore addominale Esofagite Malattia da reflusso gastroesofageo Screpolatura delle labbra Labbra secche Disturbi ai denti Mal di denti
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Iperidrosi	Sudorazione fredda Gonfiore al viso Eritema Prurito generalizzato Alopecia Onicoressi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia Contrazioni muscolari Debolezza muscolare Mal di schiena
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi orale Faringite Pustole orali
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Cadute
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Mieloma multiplo

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie vascolari			Arrossamento al viso Ipertensione Vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di somministrazione tra cui dolore, ulcerazione, irritazione, parestesie, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche	Spossatezza	Astenia Malessere Fiacca Fastidio toracico Sensazioni strane Agitazione Sete Sensazione di freddo Brividi Sensazione di caldo Sindrome da astinenza del medicinale
Disturbi psichiatrici		Disorientamento Euforia	Ansia Nervosismo Allucinazioni Allucinazioni visive Insonnia Stato confusionale

4.9 Sovradosaggio

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, la più grave delle quali è la depressione respiratoria.

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 e dello status ventilatorio e circolatorio, e in una ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessaria.

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.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti già trattati 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; derivati della fenilpiperidina;
Codice ATC N02AB03.

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.

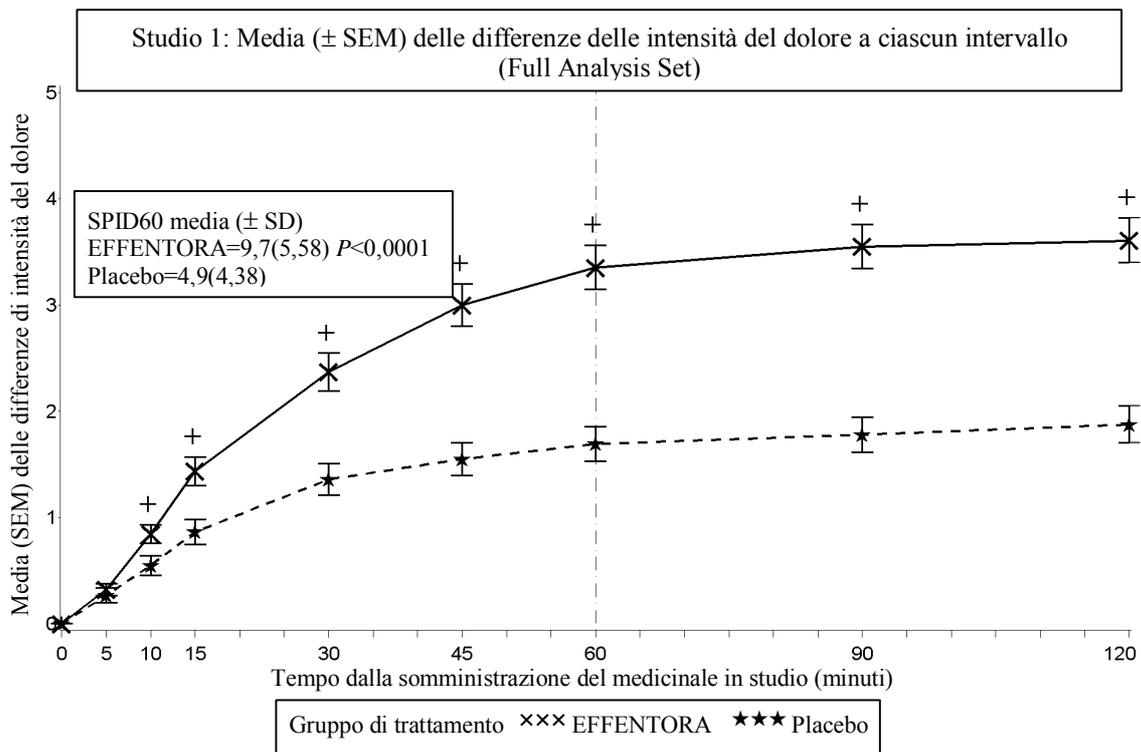
Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai suoi livelli plasmatici. In generale, la concentrazione efficace e la concentrazione tossica aumentano con l'aumentata tolleranza verso gli oppioidi. La rapidità con la quale si sviluppa la tolleranza varia notevolmente da un soggetto all'altro. Di 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.

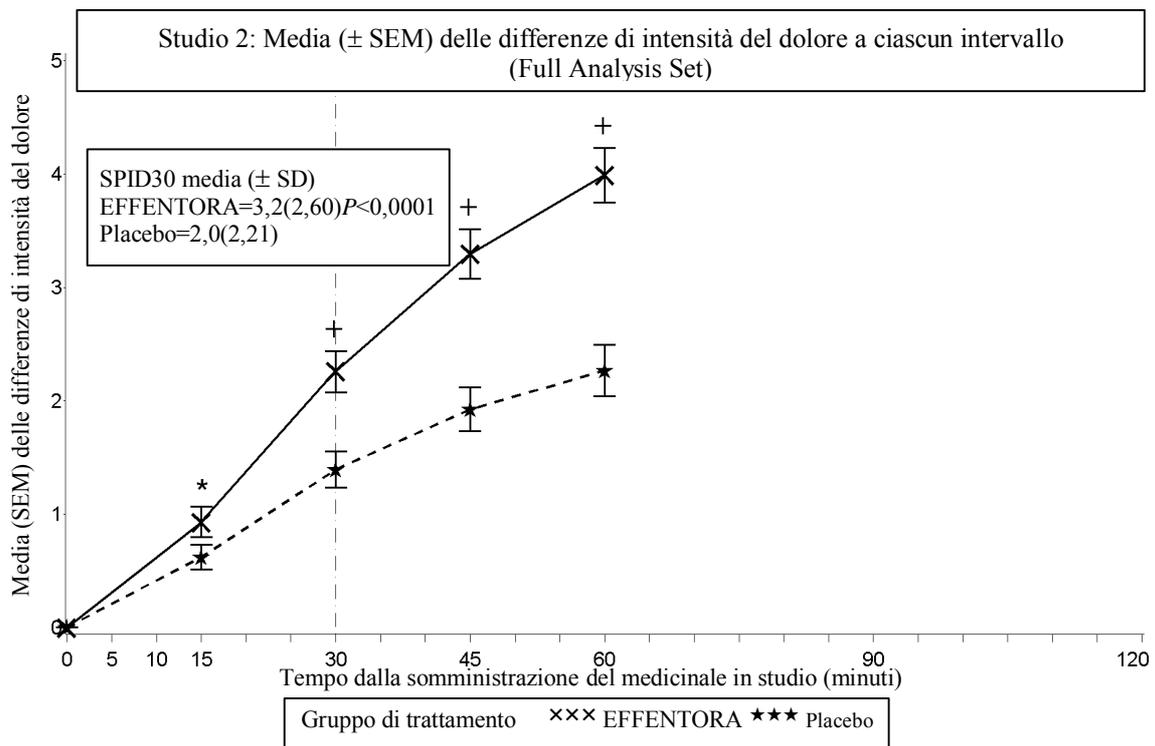
La sicurezza e l'efficacia di Effentora sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'inizio dell'episodio di esacerbazione del dolore. L'uso preventivo di Effentora per gli episodi prevedibili di dolore non è stato studiato nei trial clinici. Sono stati condotti due studi cross-over 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 principale, 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 dopo 10 minuti nello studio 1 e già dopo 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 stazionamento (definito come tempo necessario perché la compressa si disintegri completamente dopo la somministrazione orale) non influisce sulla precocità dell'esposizione generale al fentanil.

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

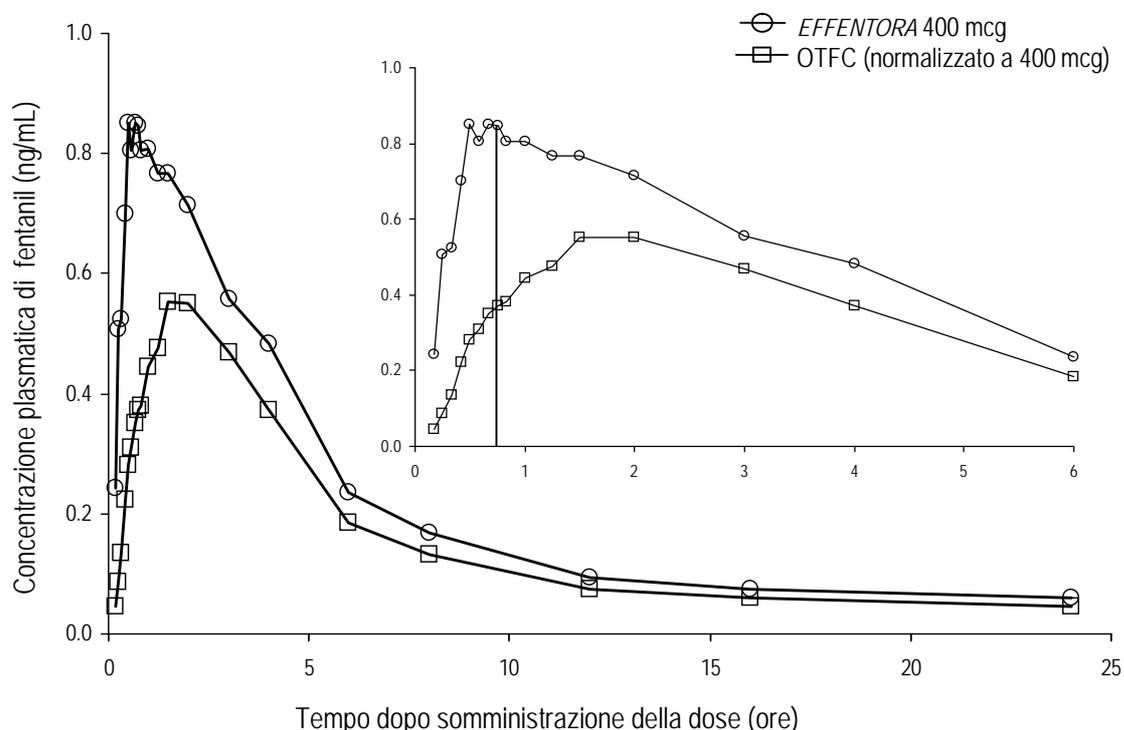
Parametro farmacocinetico (media)	Effentora 400 microgrammi
Biodisponibilità assoluta	65% (±20%)
Frazione assorbita attraverso la mucosa	48% (±31,8%)
T_{max} (minuti) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
AUC_{0-tmax} (ng·h/ml)	0,40 (± 0,18)
AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	6,48 (± 2,98)

* Riferiti a campioni di sangue venoso (plasma). Le concentrazioni sieriche di fentanil citrato 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 posologia superiore a 100 microgrammi.

Concentrazione plasmatica media vs tempo
 Profili dopo somministrazione di dosi singole di *EFFENTORA* e di OTFC in soggetti sani



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 adipe) e il plasma.

Il legame del fentanil con le proteine del plasma varia tra l' 80% e l' 85%. La principale proteina di legame è l'alfa-1-glicoproteina acida, ma 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% 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 ridistribuzione tra il plasma e il compartimento dei tessuti profondi. Tale fase di eliminazione è lenta, con un'emivita di eliminazione finale media $t_{1/2}$ di circa 22 ore dopo somministrazione orale della formulazione 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/non-linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi condotti su ratti femmine hanno evidenziato una diminuzione della fertilità e un aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano da attribuire a tossicità materna e non ad azione diretta della sostanza sull'embrione in sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, la percentuale di sopravvivenza della prole è risultata significativamente ridotta con dosi che facevano leggermente diminuire il peso materno. Tale effetto può essere dovuto sia a un'alterata assistenza materna che a un effetto diretto del fentanil sui piccoli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio bicarbonato
Sodio carbonato anidro
Acido citrico anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 astucci 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

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
F-94700 Maisons-Alfort
Francia

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

EU/0/00/000/000-000

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Regno Unito

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa e speciale

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il Titolare dell'Autorizzazione dell'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, quale descritto nella versione 1.2 presentata nel Modulo 1.8.1 della Richiesta di Autorizzazione alla Immissione in Commercio, è operativo e funzionante prima e dopo l'immissione in commercio.

Piano di gestione del rischio

Il Titolare dell'Autorizzazione dell'Immissione in Commercio si impegna ad eseguire gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte in dettaglio nel Piano di Farmacovigilanza, secondo quanto stabilito nella versione 1.2 del Piano di Gestione del Rischio (RMP, Risk Management Plan) presentata nel Modulo 1.8.2 della Richiesta di Autorizzazione alla Immissione in Commercio, e in tutti i successivi aggiornamenti dell'RMP concordati dal Comitato per i Prodotti Medicinali per uso Umano (CHMP; Committee for Human Medicinal Products)

Per quanto riguarda le Linee-guida del CHMP sui Sistemi di Gestione del Rischio per i prodotti medicinali per uso umano, il Piano di Gestione del Rischio (RMP) aggiornato deve essere presentato contemporaneamente al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR, *Periodic Safety Update Report*).

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato

- Quando si ricevono nuove informazioni che possono influenzare l'attuale Piano di Farmacovigilanza con Specificazione del Rischio (*Safety Specification, Pharmacovigilance Plan*) o le attività di minimizzazione del rischio
- Entro 60 giorni dopo il raggiungimento di un importante tappa fondamentale (farmacovigilanza o minimizzazione del rischio)
- Dietro richiesta dell'EMA

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna compressa orosolubile contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per mucosa orale
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato soltanto da pazienti già in trattamento con altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe, 5 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, Francia

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Effentora 100

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare
2. Piegare
3. Rimuovere la pellicola

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna compressa orosolubile contiene 200 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per mucosa orale
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato soltanto da pazienti già in trattamento con altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe, 5 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, Francia

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Effentora 200

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare
2. Piegare
3. Rimuovere la pellicola

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna compressa orosolubile contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per mucosa orale
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato soltanto da pazienti già in trattamento con altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe, 5 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, Francia

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Effentora 400

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare
2. Piegare
3. Rimuovere la pellicola

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna compressa orosolubile contiene 600 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per mucosa orale
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato soltanto da pazienti già in trattamento con altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe, 5 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, Francia

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Effentora 600

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare
2. Piegare
3. Rimuovere la pellicola

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna compressa orosolubile contiene 800 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per mucosa orale
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato soltanto da pazienti già in trattamento con altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe, 5 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, Francia

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Effentora 800

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cephalon Europe

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

1. Strappare
2. Piegare
3. Rimuovere la pellicola

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

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
Fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Effentora e a che cosa serve
2. Prima di usare Effentora
3. Come usare Effentora
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Effentora
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EFFENTORA E A CHE COSA SERVE

Effentora è un antidolorifico noto come oppioide, che viene utilizzato per trattare il dolore episodico intenso in pazienti adulti con cancro già in trattamento con un altro oppioide per il dolore cronico (continuo).

Il dolore episodico intenso è un dolore improvviso, aggiuntivo, che si presenta anche dopo che lei ha preso gli usuali antidolorifici oppioidi.

2. PRIMA DI USARE EFFENTORA

Non usi Effentora:

- Se non fa giornalmente e regolarmente uso, da almeno una settimana, di un antidolorifico oppioide per controllare il suo dolore persistente. Se non ne fa uso, **non** deve usare Effentora, perché questo potrebbe aumentare il rischio che la sua respirazione diventi pericolosamente lenta e/o superficiale, e perfino che si blocchi.
- Se è allergico (ipersensibile) al fentanil o a uno qualsiasi degli eccipienti di Effentora.
- Se soffre di gravi problemi respiratori o di una broncopneumopatia ostruttiva severa.

Faccia particolare attenzione con Effentora

Prima del trattamento con Effentora, informi il medico o il farmacista della eventuale presenza delle seguenti condizioni:

- Per l'altro oppioide che lei prende per il suo dolore costante (che dura tutta la giornata) dovuto al cancro non si è ancora trovato il dosaggio definitivo.
- Se presenta qualche condizione che influisce sulla sua funzione respiratoria (quale asma, sibili, affanno).
- Se ha una ferita alla testa.
- Se ha una frequenza cardiaca eccezionalmente bassa o altri problemi cardiaci.

- Se ha qualche problema al fegato o ai reni, poiché questi organi influenzano il modo in cui il medicinale viene metabolizzato.
- Se ha una bassa quantità di liquidi nella circolazione o una bassa pressione arteriosa.

Assunzione/uso di Effentora con altri medicinali

Prima di iniziare ad usare Effentora informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualcuno dei seguenti medicinali:

- Qualsiasi medicinale che normalmente potrebbe causare sonnolenza (cioè dotato di un effetto sedativo) come i sonniferi, gli anti-ansia, gli antistaminici o i tranquillanti.
- Qualsiasi medicinale che potrebbe avere un effetto sul modo in cui il suo organismo trasforma Effentora, come ritonavir, nelfinavir, amprenavir, e fosamprenavir (medicinali utili nel controllo dell'infezione da HIV) o altri cosiddetti inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, o fluconazolo (medicinali usati nel trattamento delle infezioni da funghi), troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (medicinali usati per il trattamento delle infezioni batteriche), aprepitant (medicinale usato nella nausea severa) e diltiazem e verapamil (medicinali usati per il trattamento dell'ipertensione o dell'insufficienza cardiaca)
- Medicinali chiamati inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) (usati nelle depressioni gravi) assunti nelle ultime due settimane.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di Effentora con cibi e bevande

- Effentora può essere utilizzato prima o dopo, ma non durante i pasti. Prima di usare Effentora, può bere dell'acqua per inumidire la bocca, ma non deve mangiare o bere mentre lo sta prendendo.
- Durante l'uso di Effentora non deve bere succo di pompelmo, perché questo può influenzare il modo in cui il suo organismo trasforma il medicinale.
- Non beva alcol durante l'uso di Effentora. Questo potrebbe fare aumentare il rischio di pericolosi effetti indesiderati.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Effentora non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che lei non ne abbia discusso con il medico. Effentora non deve essere utilizzato durante il parto, in quanto il fentanil può causare depressione respiratoria nel neonato.

Il fentanil può passare nel latte materno e può provocare effetti indesiderati nel neonato allattato al seno. Non usi Effentora se sta allattando al seno, a meno che non ne abbia discusso con il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Deve discutere con il medico se è prudente che lei guidi o utilizzi macchinari dopo aver assunto Effentora. Non guidi e non utilizzi macchinari: se avverte sonnolenza o vertigini; se ha offuscamento della vista o se vede doppio; oppure se ha delle difficoltà a concentrarsi. E' importante che lei conosca le sue reazioni verso Effentora prima di guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Effentora

Ogni compressa di Effentora 100 microgrammi contiene 8 mg di sodio. Ciascuna compressa di Effentora 200 microgrammi, Effentora 400 microgrammi, Effentora 600 microgrammi e Effentora 800 microgrammi contiene 16 mg di sodio. Ciò va tenuto presente se lei sta seguendo una dieta iposodica, per cui dovrà chiedere consiglio al medico.

3. COME USARE EFFENTORA

Le compresse orosolubili di Effentora sono per uso oromucosale (attraverso la mucosa orale). Quando mette in bocca una compressa, essa si scioglie e il medicinale viene assorbito nel sistema sanguigno

attraverso il rivestimento della sua bocca. L'assunzione del medicinale con questa modalità fa sì che esso viene assorbito rapidamente per alleviare il suo dolore episodico intenso.

Dosaggio e frequenza di somministrazione

Quando comincia a usare Effentora per la prima volta, il medico lavorerà insieme a lei per individuare la dose ottimale per alleviare i suoi dolori episodici intensi. E' molto importante che lei usi Effentora esattamente seguendo le istruzioni del medico.

La dose iniziale è di 100 microgrammi. Durante la determinazione del dosaggio giusto per lei, il medico potrà istruirla di prendere più di una compressa per episodio.

Una volta che il medico avrà stabilito la giusta dose, usi 1 compressa per episodio di dolore intenso. Se dopo 30 minuti il suo dolore non è alleviato, a quel punto prenda un'altra compressa soltanto di Effentora.

Contatti il medico se la sua giusta dose di Effentora non allevia il suo dolore episodico intenso. Il medico deciderà se la sua dose deve essere cambiata.

Prima di trattare con Effentora un altro episodio di dolore intenso, aspetti almeno 4 ore.

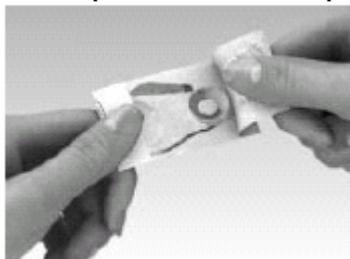
Se usa Effentora più di quattro volte al giorno, deve informare immediatamente il medico, poiché potrebbe cambiare il medicinale per il suo dolore persistente. Una volta controllato il suo dolore persistente, il medico potrebbe trovarsi nella necessità di modificare il dosaggio di Effentora. Per un più efficace sollievo dal dolore, informi il medico sul suo dolore e su come Effentora agisce nel suo caso, in modo da poter cambiare il dosaggio, se necessario.

Non cambi la dose di Effentora o di qualsiasi altro antidolorifico di sua iniziativa. Qualsiasi cambiamento del dosaggio deve essere prescritto e monitorato dal medico.

Se non è sicuro di qual è il giusto dosaggio o se ha altre domande su come prendere questo medicinale, contatti il medico.

Assunzione del medicinale

- Apra il blister soltanto quando è pronto per usare la compressa. La compressa va usata immediatamente dopo essere stata estratta dal blister.
- Separi una delle unità dall'insieme dei blister lungo la linea perforata.
- Pieghi l'unità lungo la linea indicata.
- Per estrarre la compressa, rimuova la pellicola sul retro del blister. **NON** tenti di spingere la compressa attraverso la pellicola, perché questo potrebbe danneggiarla.



- Rimuova la compressa dall'unità e la posizioni **immediatamente** al di sopra di un molare tra la gengiva superiore e la guancia (come mostrato nella figura). Non cerchi di schiacciare o spezzare la compressa.



- Non morda, succhi, mastichi o ingerisca la compressa, perché ciò provocherà un sollievo dal dolore minore di quello che si ottiene quando la compressa viene assunta secondo le indicazioni.
- La compressa va mantenuta tra la guancia e la gengiva fino a quando non sia completamente disciolta, per cui occorreranno dai 14 ai 25 minuti.
- Potrà avvertire una lieve sensazione di effervescenza tra la guancia e la gengiva a mano a mano che la compressa si scioglie.
- Dopo 30 minuti, se in bocca sono rimasti ancora dei residui della compressa, questi potranno essere ingeriti con un bicchiere d'acqua.

Se usa più Effentora di quanto deve

- Gli effetti indesiderati più comuni sono sonnolenza, nausea o senso di sbandamento. Se, prima che la compressa si sia disciolta completamente, comincia ad avvertire sensazione di instabilità o sonnolenza particolarmente forti, si sciacqui la bocca con acqua ed espella completamente i residui della compressa in un lavabo o in un WC.
- Un grave effetto indesiderato di Effentora è una respirazione lenta e/o poco profonda. Questo può verificarsi se la dose di Effentora assunta è troppo alta o se lei prende una quantità eccessiva del medicinale. In questi casi è necessario rivolgersi immediatamente ad un medico.

Che cosa fare se qualcuno assume Effentora accidentalmente

Se pensa che qualcuno abbia assunto accidentalmente Effentora chiami immediatamente un medico, e cerchi di tenere sveglia la persona fino all'arrivo del soccorso medico.

In caso di assunzione accidentale di Effentora, si possono avere gli stessi effetti indesiderati descritti nel paragrafo "Se usa più Effentora di quanto dovrebbe".

Se dimentica di usare Effentora

Se l'episodio di esacerbazione del dolore è ancora in corso, può prendere Effentora secondo la prescrizione del medico. Se il dolore è già cessato, non prenda Effentora fino al successivo episodio doloroso.

Se interrompe il trattamento con Effentora

Deve interrompere il trattamento con Effentora quando non è più necessario. Deve continuare a prendere il suo oppioide abituale per trattare il dolore cronico, e può contattare il medico per confermare il suo giusto dosaggio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Effentora, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Effentora può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se nota uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, contatti il medico.

Gli effetti indesiderati più gravi consistono in respirazione superficiale, bassa pressione arteriosa e shock. Se compare notevole sonnolenza e respirazione lenta e/o poco profonda, lei, o chi la accudisce, deve contattare immediatamente il medico e richiedere un soccorso urgente.

Effetti indesiderati molto comuni (colpiscono più di 1 un utilizzatore su 10):

- senso di sbandamento
- nausea
- nella sede d'applicazione della compressa: dolore, ulcere, irritazione, intorpidimento, perdita di sensibilità, rossore, gonfiore o vesciche.

Effetti indesiderati comuni (colpiscono da 1 a 10 utilizzatori su 100):

- disorientamento, euforia
- alterazione del senso del gusto
- sonnolenza, sedazione, eccessiva stanchezza, cefalea, tremore
- vomito, stipsi, stomatite, secchezza delle fauci, diarrea
- prurito, sudorazione eccessiva

Effetti indesiderati non comuni (colpiscono da 1 a 10 utilizzatori su 1.000):

- irritazione o mal di gola, raccolta di pus sotto la mucosa orale
- globuli bianchi alterati o diminuiti di numero, globuli rossi e piastrine ridotti anch'essi
- sensazioni: ansia, nervosismo, confusione, anomale in genere, agitazione o rallentamento; allucinazioni visive o uditive, incapacità di addormentarsi, riduzione del livello della coscienza, mancanza di concentrazione, disturbi del pensiero, insensibilità, perdita dell'equilibrio, emicrania, disturbi del movimento, vertigini, difficoltà nell'esprimersi, tinnito, fastidio all'orecchio
- disturbi o offuscamento della vista, arrossamento degli occhi, sensazioni di fastidio all'occhio, lampi di luce
- frequenza cardiaca insolitamente rapida o lenta, vampate di calore, aumento della pressione arteriosa
- affanno
- uno o più dei seguenti disturbi a carico della bocca: ulcere, perdita della sensibilità, senso di fastidio, alterazione del colorito, disturbi a carico dei tessuti molli, disturbi alla lingua, dolore, vesciche o ulcere alla lingua, dolore alle gengive, labbra secche o screpolate, mugugno, disturbi ai denti, mal di denti
- bruciore di stomaco, perdita dell'appetito, fastidio allo stomaco, indigestione, dolore allo stomaco, infiammazione dell'esofago
- sudorazione fredda, gonfiore del viso, eritema, prurito generalizzato, perdita dei capelli, unghie fragili, dolori muscolari, contrazioni muscolari, debolezza muscolare, mal di schiena, debolezza, sensazione di malessere, fastidio al torace, sete, brividi di freddo, sensazione di freddo o di caldo, cadute, difficoltà ad urinare
- sindrome da astinenza.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE EFFENTORA

Il principio antidolorifico contenuto in Effentora è molto forte e potrebbe mettere in pericolo la vita, se assunto accidentalmente da un bambino. Effentora deve essere tenuto fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

- Non usi Effentora dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del blister e sull'astuccio.
- Conservi nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Effentora

Il principio attivo è il fentanil. Ciascuna compressa contiene:

- 100 microgrammi di fentanil (come citrato)
- 200 microgrammi di fentanil (come citrato)
- 400 microgrammi di fentanil (come citrato)
- 600 microgrammi di fentanil (come citrato)
- 800 microgrammi di fentanil (come citrato)

Gli eccipienti sono mannitolo, sodio amido glicolato tipo A, sodio bicarbonato, sodio carbonato anidro, acido citrico anidro, magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Effentora e contenuto della confezione

Le compresse orosolubili sono rotonde, con superfici piatte e bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro la cifra "1" per Effentora 100 microgrammi, "2" per Effentora 200 microgrammi, "4" per Effentora 400 microgrammi, "6" per Effentora 600 microgrammi e "8" per Effentora 800 microgrammi.

Ciascun blister contiene 4 compresse orosolubili, in un astuccio di 4 o 28 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Cephalon Europe
5 rue Charles Martigny
94700 Maisons-Alfort
Francia

Produttore

Almac Pharma Services Ltd.
Almac House
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5QD
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su Effentora, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o chiami il seguente numero di telefono:

België/Belgique/Belgien

Cephalon B.V.
Tél/Tel: + 31 497 55 10 50

България

Cephalon Europe
Тел.: + 31 88 00 26 770

Česká republika

Cephalon Europe
Tel: + 31 88 00 26 773

Danmark

Cephalon Europe
Tlf: +31 88 00 26 785

Deutschland

Cephalon GmbH
Tel: + 49 89 89 55 70 0

Eesti

Cephalon Europe
Tel: + 31 88 00 26 775

Ελλάδα

Cephalon Europe
Τηλ: + 31 88 00 26 771

España

Cephalon Pharma, S.L.
Tel: + 34 93 567 78 80

Luxembourg/Luxemburg

Cephalon B.V.
Tél/Tel: + 31 497 55 10 50

Magyarország

Cephalon Europe
Tel.: + 31 88 00 26 780

Malta

Cephalon (UK) Limited
Tel: + 44 1438 765100

Nederland

Cephalon B.V.
Tel: + 31 497 55 10 50

Norge

Cephalon Europe
Tlf: + 31 88 00 26 782

Österreich

Cephalon GmbH
Tel: + 49 89 89 55 70 0

Polska

Cephalon Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 22 50 40 890

Portugal

Cephalon Europe
Tel: + 31 88 00 26 778

France

Cephalon France

Tél: + 33 1 49 81 81 81

Ireland

Cephalon Pharma (Ireland) Limited

Tel: + 44 800 783 4869

Ísland

Cephalon Europe

Sími: + 31 88 00 26 786

Italia

Cephalon S.r.l.

Tel: + 39 06 591935231

Κύπρος

Cephalon Europe

Τηλ: + 31 88 00 26 772

Latvija

Cephalon Europe

Tel: + 31 88 00 26 776

Lietuva

Cephalon Europe

Tel: + 31 88 00 26 777

România

Cephalon Europe

Tel: + 31 88 00 26 779

Slovenija

Cephalon Europe

Tel: + 31 88 00 26 781

Slovenská republika

Cephalon Europe

Tel: + 31 88 00 26 774

Suomi/Finland

Cephalon Europe

Puh/Tel: + 31 88 00 26 784

Sverige

Cephalon Europe

Tel: + 31 88 00 26 783

United Kingdom

Cephalon (UK) Limited

Tel: + 44 800 783 4869

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>