

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vellofent, 67 mikrogramów, tabletki podjęzykowe
Vellofent, 133 mikrogramy, tabletki podjęzykowe
Vellofent, 267 mikrogramów, tabletki podjęzykowe
Vellofent, 400 mikrogramów, tabletki podjęzykowe
Vellofent, 533 mikrogramy, tabletki podjęzykowe
Vellofent, 800 mikrogramów, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vellofent 67 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:
Każda tabletką zawiera 110 mikrogramów fentanylu cytrynianu, co odpowiada 67 mikrogramom fentanylu.

Vellofent 133 mikrogramy, tabletki podjęzykowe:
Każda tabletką zawiera 210 mikrogramów fentanylu cytrynianu, co odpowiada 133 mikrogramom fentanylu.

Vellofent 267 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:
Każda tabletką zawiera 420 mikrogramów fentanylu cytrynianu, co odpowiada 267 mikrogramom fentanylu.

Vellofent 400 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:
Każda tabletką zawiera 630 mikrogramów fentanylu cytrynianu, co odpowiada 400 mikrogramom fentanylu.

Vellofent 533 mikrogramy, tabletki podjęzykowe:
Każda tabletką zawiera 840 mikrogramów fentanylu cytrynianu, co odpowiada 533 mikrogramom fentanylu.

Vellofent 800 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:
Każda tabletką zawiera 1260 mikrogramów fentanylu cytrynianu, co odpowiada 800 mikrogramom fentanylu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką podjęzykowa

Vellofent 67 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:
Lek ma postać białej, wypukłej, trójkątnej tabletki, o wysokości 5,6 mm, z nadrukiem „0” wykonanym czarnym tuszem na jednej stronie.

Vellofent 133 mikrogramy, tabletki podjęzykowe:
Lek ma postać białej, wypukłej, trójkątnej tabletki, o wysokości 5,6 mm, z nadrukiem „1” wykonanym czarnym tuszem na jednej stronie.

Vellofent 267 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:
Lek ma postać białej, wypukłej, trójkątnej tabletki, o wysokości 5,6 mm, z nadrukiem „2” wykonanym czarnym tuszem na jednej stronie.

Vellofent 400 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:

Lek ma postać białej, wypukłej, trójkątnej tabletki, o wysokości 5,6 mm, z nadrukiem „4” wykonanym czarnym tuszem na jednej stronie.

Vellofent 533 mikrogramy, tabletki podjęzykowe:

Lek ma postać białej, wypukłej, trójkątnej tabletki, o wysokości 5,6 mm, z nadrukiem „5” wykonanym czarnym tuszem na jednej stronie.

Vellofent 800 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:

Lek ma postać białej, wypukłej, trójkątnej tabletki, o wysokości 5,6 mm, z nadrukiem „8” wykonanym czarnym tuszem na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Vellofent jest wskazany w leczeniu bólu przebijającego (BTP) u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, stosujących terapię opioidową w przewlekłym bólu nowotworowym. Ból przebijający jest to przemijające zaostrzenie bólu, nakładające się na już istniejący ból przewlekły, kontrolowany w inny sposób.

Pacjenci stosujący opioidową terapię podtrzymującą są to pacjenci otrzymujący doustnie co najmniej 60 mg morfiny na dobę, przezskórnie co najmniej 25 mikrogramów fentanylu na godzinę, co najmniej 30 mg oksykodonu na dobę, doustnie co najmniej 8 mg hydromorfonu na dobę lub równoważną analgetycznie dawkę innego leku opioidowego stosowanego przez tydzień lub dłużej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć oraz prowadzić pod kierunkiem lekarza posiadającego doświadczenie ze stosowaniem leków opioidowych u pacjentów z chorobą nowotworową. Lekarze powinni być świadomi ryzyka nadużywania fentanylu. Należy poinformować pacjentów, aby w leczeniu bólu przebijającego nie stosowali jednocześnie dwóch różnych produktów zawierających fentanyl, a także aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vellofent, pozbyli się wszystkich innych leków zawierających fentanyl, jakie przepisano im w leczeniu BTP. Moc tabletek w każdej chwili dostępnych dla pacjenta powinna być jak najmniejsza, aby zapobiec stanom splątania i potencjalnemu przedawkowaniu.

W przypadku braku odpowiedniej kontroli bólu należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i postępu choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Dostosowywanie dawki

Przed rozpoczęciem dostosowania dawki produktu Vellofent należy uzyskać kontrolę nad bólem przewlekłym u tych pacjentów przez zastosowanie terapii opioidowej, oraz nad liczbą epizodów bólu przebijającego, która zazwyczaj wynosi nie więcej niż 4 na dobę.

Dostosowanie dawki ma na celu ustalenie optymalnej dawki podtrzymującej stosowanej w leczeniu ciągłym epizodów bólu przebijającego. Dawka optymalna powinna zapewnić odpowiednie działanie przeciwbólowe przy akceptowalnym nasileniu działań niepożądanych.

Dawka optymalna produktu Vellofent jest ustalana dla każdego pacjenta indywidualnie w wyniku stopniowego dostosowywania dawek poprzez ich zwiększanie. Na etapie dostosowywania dawek

możliwe jest zastosowanie kilku dawek. Dawka początkowa produktu Vellofent powinna wynosić 133 mikrogramy, w razie potrzeby można ją zwiększać w zakresie dostępnych dawek.

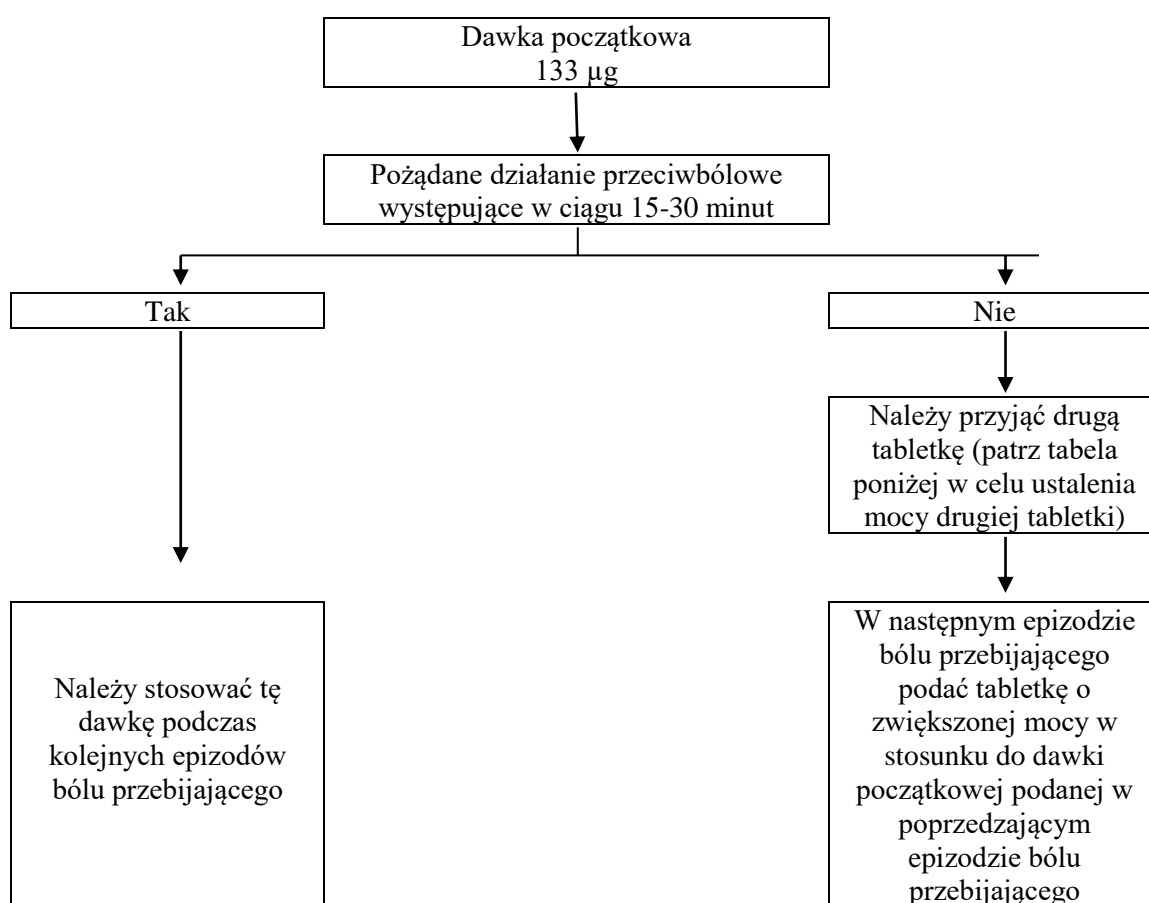
Należy ściśle monitorować pacjentów do czasu ustalenia dawki optymalnej.

Ze względu na różny profil wchłaniania nie można zamienić w stosunku 1:1 dawki innych produktów zawierających fentanyl na dawkę produktu Vellofent. U pacjentów, u których dotychczas stosowano inny produkt zawierający fentanyl, należy przeprowadzić od początku proces dostosowania dawki produktu Vellofent.

Zaleca się dostosowywanie dawki według poniższego schematu, niemniej jednak w każdym przypadku lekarz powinien wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta, wiek oraz współistniejące choroby.

U wszystkich pacjentów leczenie należy rozpocząć od podania jednej tabletki podjęzykowej 133 mikrogramy. Jeśli w ciągu 15-30 minut od jej podania nie wystąpi pożądane działanie przeciwbólowe, można podać dodatkową (drugą) tabletkę podjęzykową 133 mikrogramy. Jeśli leczenie epizodu bólu przebiegającego wymaga zastosowania więcej niż jednej jednostki dawkowania, należy rozważyć zwiększenie dawki do kolejnej, większej dostępnej mocy produktu (patrz schemat poniżej). Zwiększanie dawki należy kontynuować stopniowo aż do wystąpienia pożądanego działania przeciwbólowego. Moc dodatkowej (drugiej) tabletki należy zwiększać ze 133 do 267 mikrogramów dla dawek wynoszących do 533 mikrogramów. Ilustruje to przedstawiony poniżej schemat. W pojedynczym epizodzie bólu przebiegającego, występującym podczas dostosowywania dawki, nie należy stosować więcej niż dwie (2) tabletki.

SCHEMAT DOSTOSOWYWANIA DAWKI PRODUKTU VELLOFENT



Moc (w mikrogramach) pierwszej tabletki podanej w epizodzie bólu przebijającego	Moc (w mikrogramach) dodatkowej (drugiej) tabletki, którą w razie potrzeby należy przyjąć po 15-30 minutach od podania pierwszej tabletki
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

Jeśli po zastosowaniu większej dawki wystąpi pożądane działanie przeciwbólowe, lecz nie są akceptowane wywołane przez nią działania niepożądane, można podawać dawkę pośrednią (tj. tabletkę 67 lub 133 mikrogramy).

W badaniach klinicznych nie oceniano dawek większych niż 800 mikrogramów.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów oraz dla ustalenia odpowiedniej dawki pacjenci podczas dostosowywania dawki powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Leczenie podtrzymujące

Po ustaleniu odpowiedniej dawki, która może wynosić więcej niż jedną tabletkę, pacjenci powinni kontynuować jej stosowanie oraz ograniczyć dawkowanie produktu Vellofent do maksymalnie czterech dawek na dobę.

Ponowne dostosowanie dawki

Jeśli reakcja (działanie przeciwbólowe lub działania niepożądane) na ustaloną dawkę produktu Vellofent znacząco się zmieni, może być konieczne ponowne dostosowanie dawki, aby osiągnąć dawkę optymalną.

Jeśli konsekwentnie występują więcej niż cztery epizody bólu przebijającego na dobę, należy ponownie dostosować dawkę długo działających opioidów, stosowanych w bólu przewlekłym. Jeśli dokonano zmiany opioidu o długotrwałym działaniu lub zmieniono jego dawkę, należy ponownie dostosować dawkę produktu Vellofent w celu ustalenia dawki optymalnej dla pacjenta.

Ponowne dostosowanie dawki każdego leku przeciwbólowego musi odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Przerwanie leczenia

Leczenie produktem Vellofent należy natychmiast przerwać, jeżeli u pacjenta nie występują już epizody bólu przebijającego. Leczenie utrzymującego się bólu innego pochodzenia należy kontynuować zgodnie z zaleceniami.

Jeżeli konieczne jest przerwanie leczenia opioidami, pacjent musi być ściśle kontrolowany przez lekarza w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia objawów z odstawienia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy szczególnie ostrożnie dostosowywać dawkę oraz wnikliwie obserwować pacjentów pod względem wystąpienia objawów toksyczności fentanylu (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek lub wątroby

Podczas dostosowywania dawki produktu Vellofent należy bardzo dokładnie obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, czy nie wystąpią u nich objawy toksyczności fentanylu (patrz pkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Vellofent u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletka produktu leczniczego Vellofent powinna być wkładana głęboko pod język. Nie należy jej połykać, lecz pozwolić na całkowite rozpuszczenie pod językiem, bez żucia lub ssania. Należy uprzedzić pacjentów, aby do momentu całkowitego rozpuszczenia tabletki podjęzykowej nie spożywali pokarmów ani płynów.

Jeśli po 30 minutach nadal będą obecne w jamie ustnej pozostałości tabletki Vellofent, można je połknąć.

Pacjentom z suchością jamy ustnej zaleca się przed przyjęciem produktu Vellofent zwilżenie wodą błony śluzowej jamy ustnej.

Instrukcja dotycząca sposobu otwierania blistra, patrz punkt 6.6.

Nie należy przechowywać tabletki po jej wyjęciu z blistra, gdyż nie można wówczas zagwarantować, że pozostanie ona w stanie niezmienionym ani wykluczyć ryzyka jej przypadkowego uszkodzenia przez czynniki zewnętrzne (patrz także punkt 4.4 w odniesieniu do ostrzeżenia związanego z dziećmi).

Należy uprzedzić pacjentów, aby przechowywali Vellofent w zamkniętym miejscu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia podtrzymującego opioidami (patrz punkt 4.1), ze względu na podwyższone ryzyko depresji oddechowej.
- Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) oraz okres 2 tygodni po jego zakończeniu.
- Ostra depresja oddechowa lub ostre choroby obturacyjne płuc.
- Leczenie ostrego bólu innego niż ból przebijający.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że produkt Vellofent zawiera substancję czynną w ilości, która może spowodować zgon u dziecka, i dlatego należy go zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci oraz osób, dla których nie został przepisany.

Aby ograniczyć do minimum ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów oraz ustalić dawkę skuteczną, niezbędne jest bardzo dokładne monitorowanie pacjentów przez lekarza podczas procedury dostosowywania dawki.

Ważne jest, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Vellofent została ustalona długotrwała terapia opioidowa stosowana w leczeniu uporczywego bólu, oraz by ją kontynuować podczas stosowania produktu Vellofent.

Tak jak w przypadku wszystkich opioidów, zachodzi ryzyko wystąpienia klinicznie znaczącej depresji oddechowej związanej ze stosowaniem fentanylu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas dostosowywania dawki produktu Vellofent u pacjentów z niezbyt ciężką przewlekłą chorobą obturacyjną płuc lub innymi stanami predysponującymi do depresji oddechowej, gdyż nawet normalnie stosowane dawki lecznicze produktu Vellofent mogą osłabiać odruch oddechowy,

przyczyniając się do niewydolności oddechowej.

Vellofent należy stosować wyjątkowo ostrożnie u pacjentów, którzy mogą być szczególnie podatni na wewnątrzczaszkowe następstwa retencji CO₂, takich jak pacjenci ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub zaburzeniami świadomości. U pacjenta z urazem głowy opioidy mogą maskować przebieg kliniczny i powinny być stosowane jedynie w przypadku, gdy jest to uzasadnione klinicznie.

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, w razie niewystarczającej kontroli bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę fentanylu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidem. Wskazane może być zmniejszenie dawki fentanylu, przerwanie leczenia fentanylem lub weryfikacja metody leczenia.

Choroby serca

Fentanyl może powodować bradykardię. U pacjentów z uprzednimi lub zdiagnozowanymi wcześniej bradykardiami fentanyl powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Ponadto Vellofent powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek. Nie badano wpływu niewydolności wątroby lub nerek na farmakokinetykę produktu leczniczego, jednak wykazano, że po podaniu dożylnym klirens fentanylu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek był zmieniony ze względu na zmiany klirensu metabolicznego i zmiany białek osocza. Po podaniu produktu Vellofent niewydolność wątroby lub nerek może zarówno zwiększać biodostępność fentanylu, jak i zmniejszać jego klirens ogólnoustrojowy, co może prowadzić do nasilenia i przedłużenia działania opioidów. Z tego powodu należy zachować szczególną ostrożność podczas dostosowywania dawki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z hipowolemią i niedociśnieniem.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vellofent i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki, może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających z produktem Vellofent powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Vellofent jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i uspokojenia. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu Vellofent z lekami wpływającymi na serotonergiczne układy neuroprzebieżnikowe.

Potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z lekami serotonergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), i z lekami, które zaburzają metabolizm serotoniny (w tym inhibitorami monoaminoooksydazy [IMAO]). Może to wystąpić przy zalecanych dawkach.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, wahania ciśnienia tętniczego,

hipertermię), zaburzenia nerwowo mięśniowe (np. hiperrefleksję, zaburzenia koordynacji, sztywność), i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunkę).

W razie podejrzenia zespołu serotoninowego należy przerwać leczenie produktem Vellofent.

Nie badano produktu Vellofent u pacjentów z ranami w jamie ustnej lub zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej. U tych pacjentów może występować ryzyko zwiększonego całkowitego wpływu leku na organizm i dlatego zaleca się u nich wyjątkową ostrożność podczas dostosowywania dawki.

Po wielokrotnym zastosowaniu opioidów, takich jak fentanyl, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne, jednak znane są przypadki uzależnienia jatrogennego w wyniku stosowania opioidów w leczeniu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie produktu Vellofent jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 14 dni otrzymywali inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), ponieważ zgłaszano ciężkie i trudne do przewidzenia nasilenie działania opioidowych leków przeciwbólowych podczas stosowania inhibitorów MAO.

Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie i błonie śluzowej jelita przez enzym CYP3A4. Inhibitory CYP3A4, takie jak:

- antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna),
- leki przeciwgrzybicze pochodne azolu (np. ketokonazol, itraconazol i flukonazol),
- niektóre inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir),
- inhibitory wapnia (np. diltiazem lub werapamil),
- leki przeciwwymiotne (np. aprepitant lub dronabinol),
- leki przeciwdepresyjne (np. fluoksetyna),
- leki hamujące wydzielanie kwasu solnego (np. cymetydyna),
- alkohol

mogą zwiększać biodostępność fentanylu, a także zmniejszać jego klirens ogólnoustrojowy, co może prowadzić do nasilenia lub przedłużenia działania opioidów i powodować depresję oddechową, która może zakończyć się zgonem. Podobne działanie występuje po jednoczesnym spożyciu soku grejpfrutowego, który jest znanym inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu zaleca się zachowanie ostrożności, jeśli fentanyl jest stosowany jednocześnie z inhibitorami CYP3A4. Pacjenci otrzymujący Vellofent, którzy rozpoczęli leczenie inhibitorami CYP3A4 lub zwiększają ich dawkę, powinni być dokładnie i długotrwale monitorowani czy nie wystąpią u nich objawy toksyczności opioidów.

Jednoczesne stosowanie produktu Vellofent z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak:

- barbiturany i inne leki uspokajające (np. fenobarbital),
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina),
- niektóre leki przeciwvirusowe (np. efawirenz, newirapina),
- leki przeciwzapalne lub immunosupresyjne (np. glikokortykosteroidy),
- leki hipoglikemizujące (np. pioglitazon),
- antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy (np. ryfabutyna, ryfampina),
- leki psychotropowe (np. modafinil),
- leki przeciwdepresyjne (np. ziele dziurawca)

może zmniejszać stężenie fentanylu w osoczu, osłabiając skuteczność produktu Vellofent. Pacjenci otrzymujący Vellofent, którzy kończą leczenie inhibitorami CYP3A4 lub zmniejszają ich dawkę, powinni być monitorowani czy nie wystąpią u nich objawy nasilenia działania produktu Vellofent lub jego działania toksycznego, przy czym należy odpowiednio dostosować dawkę produktu Vellofent.

Jednoczesne stosowanie innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym innych opioidów, leków uspokajających lub nasennych, leków do znieczulenia ogólnego, pochodnych fenotiazyny, leków przeciwłękowych i przeciwpsychotycznych, leków rozluźniających mięśnie szkieletowe, leków przeciwhistaminowych działających nasennie lub alkoholu może wywierać dodatkowe działanie depresyjne.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania częściowych agonistów lub antagonistów opioidowych (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny). Mają one duże powinowactwo do receptorów opioidowych i stosunkowo małą naturalną aktywność, w związku z czym częściowo osłabiają przeciwbólowe działanie fentanylu i mogą wywoływać objawy z odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów.

Leki serotoninerгіczne

Jednoczesne podawanie fentanylu z lekiem serotoninerгіcznym, takim jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, który może zagrażać życiu.

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub leki pokrewne

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, zwiększa ryzyko uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na addytywny efekt hamujący OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Nie należy stosować produktu Vellofent w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Długotrwałe leczenie fentanylem może powodować zespół z odstawienia u noworodka.

Zaleca się nie stosować fentanylu podczas porodu (z cesarskim cięciem włącznie), ponieważ przenika on przez barierę łożyska i może powodować depresję oddechową u płodu i noworodka. W przypadku podania produktu Vellofent należy zapewnić łatwy dostęp do antidotum do podania dziecku.

Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka matki i może mieć działanie uspokajające oraz spowodować depresję oddechową u dziecka karmionego piersią. Fentanyl nie powinien być stosowany przez kobiety karmiące piersią i nie należy wznawiać karmienia piersią przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu fentanylu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak opioidowe leki przeciwbólowe zaburzają sprawność psychiczną i (lub) fizyczną, wymaganą do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli podczas stosowania produktu Vellofent wystąpią senność, zawroty głowy lub zaburzenia widzenia, oraz by nie podejmowali tych czynności, dopóki nie poznają reakcji swojego organizmu na lek.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania produktu Vellofent można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych typowych dla leków opioidowych. Często działania te ustępują lub zmniejszają się w trakcie stosowania produktu, gdy zostanie dobrana najbardziej odpowiednia dla pacjenta dawka. Najcięższe działania niepożądane to: depresja oddechowa (potencjalnie prowadząca do duszności lub zatrzymania oddechu), depresja krążeniowa, hipotonia i wstrząs. Należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów czy nie wystąpią u nich te działania niepożądane.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane obejmują nudności, wymioty, zaparcie, ból głowy, senność lub zmęczenie oraz zawroty głowy.

Zaobserwowano następujące działania niepożądane w czasie stosowania produktu Vellofent i (lub) innych związków zawierających fentanyl w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, produkty te stosowano jednocześnie z terapią opioidową, nie jest możliwe definitywne ustalenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem samego fentanylu.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA. Wymieniono je według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $<1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $<1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$; bardzo rzadko: $<1/10\ 000$; częstość nieznana, tj. częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		splątanie, niepokój, omamy, nieprawidłowy tok myślenia	dziwne sny, depersonalizacja, depresja, chwiejność emocjonalna, euforia	bezsenna, uzależnienie od leków, nadużywanie leków, majaczenie
Zaburzenia układu nerwowego	senność, uspokojenie, zawroty głowy	utrata świadomości, zaburzenia równowagi, ból głowy, mioklonia, zaburzenia smaku	śpiączka, drgawki, parestezje (w tym przeczulica lub parestezje wokół ust), nieprawidłowy chód lub zaburzenia koordynacji ruchów	
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia (nieostre widzenie, diplopia)	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie		nagłe zaczerwienienie, zwł. twarzy i uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność, depresja oddechowa	
Zaburzenia	nudności,	wymioty, suchość	niedrożność jelit, wzdęcia	utrata zębów,

żołądka i jelit	zaparcie	w jamie ustnej, ból brzucha, objawy dyspeptyczne	z oddawaniem wiatrów, powiększenie brzucha, próchnica zębów	cofnięcie się dziąseł, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, nadmierne pocenie się	wysypka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zatrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie	złe samopoczucie	zmęczenie, obrzęk obwodowy, gorączka, zespół z odstawienia,* zespół z odstawienia u noworodków
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		przypadkowe urazy (np. wskutek upadku)		

*objawy z odstawienia opioidów takie jak nudności, wymioty, biegunka, niepokój, dreszcze, drżenie oraz potliwość zaobserwowano po podaniu fentanylu przez błonę śluzową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel. + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Należy spodziewać się, że objawy przedawkowania fentanylu podanego podjęzykowo są podobne do objawów przedawkowania dożylnie podanego fentanylu oraz innych opioidów. Wynikają one z jego działania farmakologicznego, a najpoważniejszymi i najbardziej znaczącymi są: zmiany psychiczne, utrata świadomości, śpiączka, zatrzymanie serca i oddechu, depresja oddechowa, zaburzenia oddychania i niewydolność oddechowa, prowadzące do zgonu.

Leczenie doraźne przedawkowania opioidów obejmuje usunięcie tabletki produktu Vellofent, o ile wciąż znajduje się ona w jamie ustnej, zapewnienie drożności dróg oddechowych, stymulację fizyczną i werbalną pacjenta, ocenę jego stanu świadomości, stanu wentylacji i krążenia, a także zastosowanie wentylacji wspomaganej, jeśli zachodzi taka konieczność.

W leczeniu przedawkowania (przypadkowe połknięcie) u osoby, która nie przyjmowała dotychczas opioidów, należy uzyskać dostęp żylny i zastosować nalokson lub inny lek z grupy antagonistów opioidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Czas trwania depresji oddechowej po przedawkowaniu może być dłuższy niż działanie antagonisty opioidów (np. okres półtrwania naloksonu wynosi 30 do 81 minut) i konieczne może być jego powtórne podanie. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego konkretnego antagonisty opioidów, która zawiera szczegółowe informacje dotyczące jego stosowania.

W leczeniu przedawkowania u pacjentów leczonych opioidami należy uzyskać dostęp żylny. Niekiedy uzasadnione może być rozważne zastosowanie naloksonu lub innego antagonisty opioidów, lecz wiąże się to z ryzykiem przyspieszonego wystąpienia ostrego zespołu z odstawienia.

Jeśli wystąpi ostra lub przewlekła hipotonia, należy wziąć pod uwagę ryzyko hipowolemii i podać pozajelitowo odpowiednią ilość płynów.

Podczas stosowania fentanylu i innych opioidów zgłaszano występowanie sztywności mięśni utrudniającej oddychanie. W takim przypadku może być konieczne przeprowadzenie intubacji wewnętrzzchawicznej, wentylacji wspomagananej oraz podanie zarówno leków z grupy antagonistów opioidów, jak i rozluźniających mięśnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne fenylopiperydyny.

Kod ATC: N02AB03.

Mechanizm działania

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, wchodzącym w interakcje głównie z opioidowym receptorem μ .

Działanie farmakodynamiczne

Zasadnicze działanie lecznicze fentanylu polega na zniesieniu bólu i uspokojeniu. Drugorzędne działanie farmakologiczne to depresja oddechowa, bradykardia, hipotermia, zaparcie, zwężenie źrenicy oka, uzależnienie fizyczne i euforia.

Działanie przeciwbólowe fentanylu jest związane z jego stężeniem w osoczu. Stężenie skuteczne i stężenie odpowiadające za działanie toksyczne zasadniczo zwiększają się wraz z rosnącą tolerancją na opioidy. Szybkość rozwoju tolerancji różni się znacznie u poszczególnych pacjentów. Z tego powodu, aby osiągnąć pożądane działanie, należy indywidualnie dostosować dawkę produktu Vellofent (patrz punkt 4.2).

Wszystkie leki z grupy agonistów opioidowego receptora μ , łącznie z fentanylem, powodują depresję oddechową zależną od dawki. Ryzyko jej wystąpienia jest mniejsze u pacjentów stosujących długotrwałą terapię opioidową, gdyż rozwinię się u nich tolerancja na działanie depresyjne wywierane na układ oddechowy.

Chociaż opioidy zasadniczo zwiększają napięcie mięśni gładkich układu moczowego, następstwa tego mogą być różne, w niektórych przypadkach może to być zwiększona potrzeba oddawania moczu, a w innych – trudności w jego oddawaniu.

Opioidy zwiększają napięcie oraz zmniejszają skurcze propulsywne mięśni gładkich układu pokarmowego, prowadząc do wydłużenia czasu pasażu jelitowego, co może skutkować wywoływaniem zaparcia przez fentanyl.

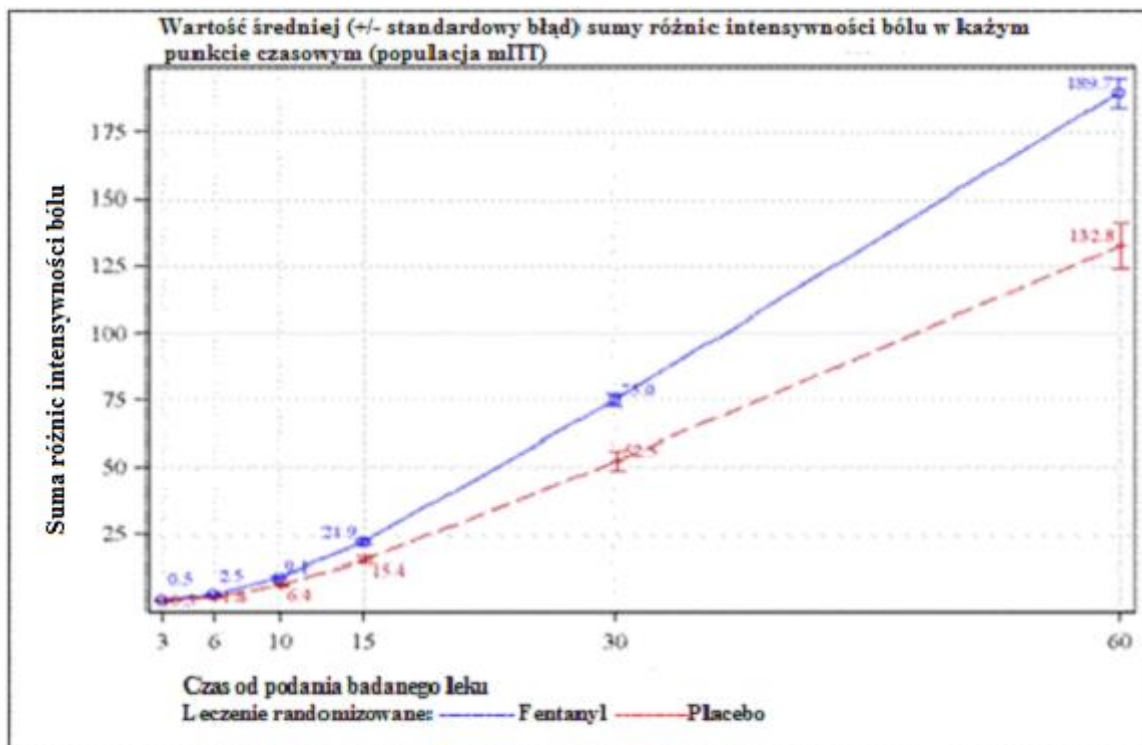
Opioidy mogą wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub oś podwzgórze-przysadka-gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą wynikać z tych zmian hormonalnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Vellofent zostały ocenione w randomizowanym, skrzyżowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z grupą kontrolną placebo, do którego włączono 91 dorosłych pacjentów leczonych opioidami z powodu bólu nowotworowego, u których wystąpiło przeciętnie od 1 do 4 epizodów bólu przebijającego (BTP) dziennie.

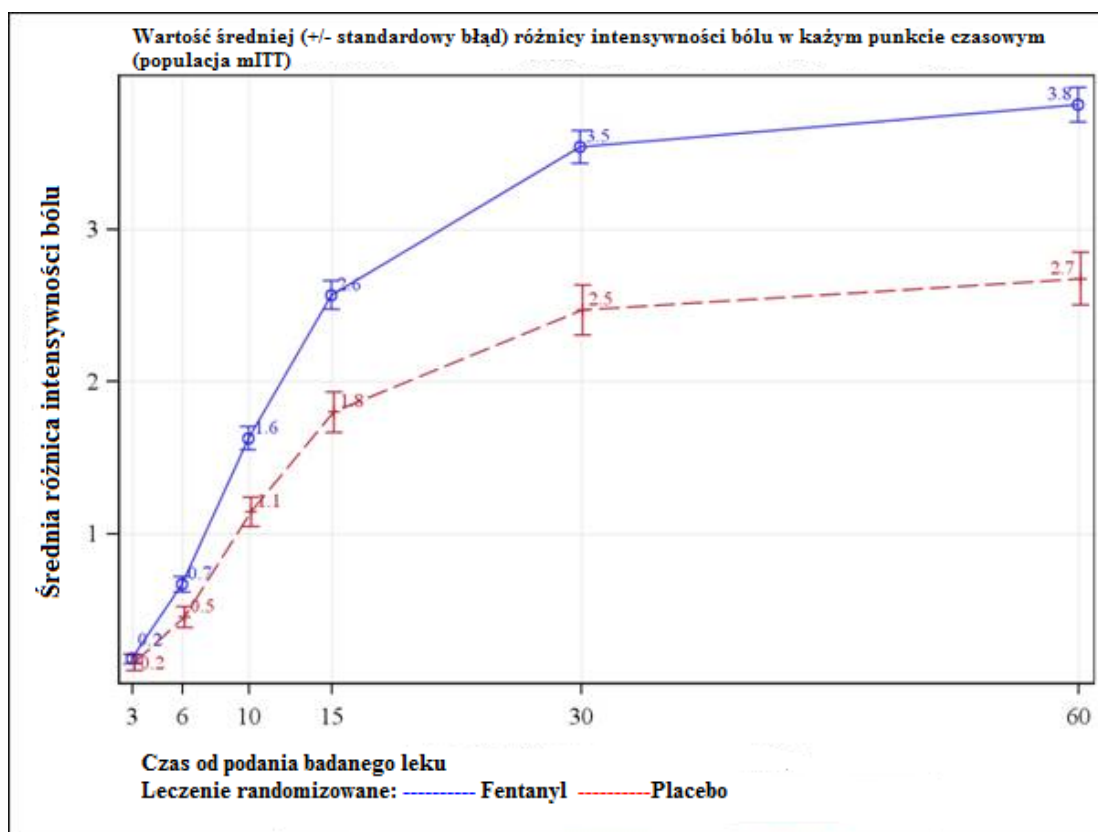
Pierwszorzędnym punktem końcowym była średnia wartość sumy różnic w intensywności bólu badanej w okresie 30 minut od podania dawki (ang. SPID30 - sum of pain intensity differences 30), która była statystycznie znamiennej w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$).

Średnia wartość sumy różnic w intensywności bólu badanej w okresie 6 - 60 minut od podania pacjentowi dawki badanego leku również była statystycznie znamienne w porównaniu z placebo ($p = 0,02$ po 6 minutach i $p < 0,0001$ po 60 minutach) (patrz wykres poniżej).



Skuteczność stosowania produktu leczniczego Vellofent zostały również ocenione na podstawie drugorzędowych punktów końcowych:

- średnia wartość różnicy intensywności bólu (PID ang. pain intensity difference) badanej w okresie 6 - 60 minut od podania dawki leku w przypadkach bólu przebijającego leczonych fentanylem była statystycznie znamienne w porównaniu do placebo (odpowiednio, $p = 0,003$ i $p < 0,0001$) (patrz wykres poniżej);



- średnie wartości zmniejszenia odczuwanego bólu u pacjentów z bólem przebijającym leczonych fentanylem badanego w okresie 6 - 60 minut od podania dawki była statystycznie znamienne w porównaniu do placebo (odpowiednio, $p = 0,002$ i $p < 0,0001$);
- pacjenci leczeni produktem Vellofent z powodu epizodów bólu przebijającego (BTP) znacznie rzadziej wymagali doraźnego leczenia bólu niż pacjenci otrzymujący placebo;
- w przypadku pacjentów przyjmujących Vellofent z powodu epizodów bólu przebijającego (BTP) odnotowano znaczne zmniejszenie bólu ($\geq 33\%$ i $\geq 50\%$) w czasie 15 i 30 minut od podania leku.

Dzieci i młodzież

Brak danych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fentanyl ma silne właściwości lipofilne i jest bardzo szybko wchłaniany z błony śluzowej jamy ustnej oraz wolniej z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym jest w znaczącym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę i jelita; metabolity nie wpływają na działanie lecznicze fentanylu.

Dzięki zastosowanej technologii wytwarzania produktu Vellofent możliwe jest szybkie uwolnienie fentanylu z tabletki oraz zwiększenie szybkości i ilości fentanylu wchłoniętego przez błonę śluzową jamy ustnej. Nie badano biodostępności bezwzględnej produktu Vellofent, ale szacuje się, że wynosi ona ok. 70%.

Wchłanianie

Średnie stężenie maksymalne w osoczu wynosi od 360 do 2070 pg/ml (po podaniu tabletek produktu Vellofent o mocy od 133 do 800 μg) i występuje po 50 do 90 minutach od podania.

Dystrybucja

Fentanyl ma silne właściwości lipofilne, dobrze przenika do przestrzeni pozanaczyniowej i charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji. Po podaniu podjęzykowym produktu Vellofent, fentanyl ulega szybkiej dystrybucji początkowej, charakteryzującej się równowagą stężeń pomiędzy osoczem a tkankami o wysokim przepływie naczyniowym (mózg, serce i płuca). Następnie podlega redystrybucji między kompartmentem tkanek głębokich (mięśnie i tkanka tłuszczowa) a osoczem. Wiązanie fentanylu z białkami osocza wynosi 80 do 85%. Głównym białkiem wiążącym jest alfa-1 kwaśna glikoproteina, ale w procesie tym uczestniczą także albumina i lipoproteiny. W kwasicy zwiększa się zawartość wolnej frakcji fentanylu.

Metabolizm i eliminacja

Fentanyl jest metabolizowany do norfentanylu w wątrobie i błonie śluzowej jelit przez enzym CYP3A4. W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania farmakologicznego norfentanylu. Ponad 90% podanej dawki fentanylu jest eliminowane poprzez biotransformację do N-dealkilowanych i hydroksylowanych nieczynnych metabolitów.

Po podaniu dożylnym fentanylu mniej niż 7% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, a jedynie ok. 1% w postaci niezmienionej z kałem. Metabolity są wydalane głównie z moczem, ich wydalanie z kałem ma mniejsze znaczenie.

Faza końcowa eliminacji fentanylu jest wynikiem redystrybucji pomiędzy osoczem a kompartmentem tkanek głębokich. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji po podaniu produktu Vellofent wynosi ok. 12 godzin.

Liniiowość - nieliniiowość

Wykazano proporcjonalność dawek w zakresie wynoszącym od 133 do 800 mikrogramów.

Niewydolność nerek lub wątroby

Niewydolność wątroby lub nerek może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu. Klirens fentanylu może być zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, w złym stanie ogólnym lub wyniszczonych, co może spowodować wydłużenie końcowego okresu półtrwania tego związku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z badań konwencjonalnych, dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Przeprowadzone na szczurach i królikach badania toksyczności rozwojowej, dotyczące zarodka i płodu, nie wykazały występowania wad rozwojowych wywołanych przez substancję podaną w okresie organogenezy.

W badaniach dotyczących wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka, przeprowadzonych na szczurach otrzymujących duże dawki (300 µg/kg/dobę *sc.*), obserwowano działanie przenoszone w linii męskiej, co jest zgodne z działaniem uspokajającym fentanylu, wykazanym w badaniach na zwierzętach.

W badaniach, dotyczących wpływu na rozwój szczurów w okresie okołoporodowym, wskaźnik przeżycia potomstwa był znacząco zmniejszony po podaniu dawek wywołujących ciężkie działanie toksyczne u matek. Dalsze wyniki badań, dotyczących wpływu na potomstwo (F1) dawek toksycznych podanych matce, dotyczyły opóźnionego rozwoju fizycznego, funkcji sensorycznych, odruchów i zachowania. Działania te mogły być pośrednio spowodowane pogorszeniem opieki ze strony matki i (lub) zmniejszonym wydzielaniem mleka lub bezpośrednim wpływem fentanylu na potomstwo.

Badania dotyczące rakotwórczości (26-tygodniowy alternatywny skórny test biologiczny na transgenicznym myszku Tg.AC; dwuletnie badanie podskórnej rakotwórczości u szczurów) fentanylu nie ujawniły żadnych wyników wskazujących na onkogeny potencjał. Ocena preparatów histologicznych mózgu z badania rakotwórczości u szczurów wykazała zmiany w mózgu u zwierząt, którym podawano duże dawki cytrynianu fentanylu. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Disodu fosforan bezwodny
Hypromeloza
Makrogol 6000
Magnezu stearynian

Opadry White 59L280000:
Hypromeloza
Maltodekstryna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Makrogol 8000

Tusz Opacode Monogramming Ink S-1-17860 Black:
Szelak
żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister ze zdejmowaną warstwą folii, zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci:

- Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
- Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium/PET w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 3, 4, 15 lub 30 tabletek podjęzykowych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Blister należy otworzyć zdejmując wierzchnią warstwę foliową zgodnie z opisem znajdującym się na folii blistra i następnie delikatnie wyjąć tabletkę podjęzykową. Nie należy wypychać tabletki podjęzykowej przez warstwę folii.

Nie należy wyrzucać tabletek podjęzykowych z pozostałością substancji czynnej do domowych pojemników na odpadki. Należy zachęcać pacjentów lub ich opiekunów do usuwania wszelkich

niewykorzystanych resztek produktu leczniczego lub jego odpadów w sposób bezpieczny oraz zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Podleśna 83
05-552 Łazy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vellofent, 67 mikrogramów, tabletki podjęzykowe: 21326
Vellofent, 133 mikrogramy, tabletki podjęzykowe: 21327
Vellofent, 267 mikrogramów, tabletki podjęzykowe: 21328
Vellofent, 400 mikrogramów, tabletki podjęzykowe: 21329
Vellofent, 533 mikrogramy, tabletki podjęzykowe: 21330
Vellofent, 800 mikrogramów, tabletki podjęzykowe: 21331

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.07.2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.07.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.04.2019