ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili
Ciascuna compressa orosolubile contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato).
Eccipientecon effetti noti: Ogni compressa contiene10 mg di sodio.

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orosolubile.

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili
Compressa bianca, rotonda, con superfici piatte a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "1".

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili
Compressa bianca, rotonda, con superfici piatte a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "2".

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili
Compressa bianca, rotonda, con superfici piatte a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "4".

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili
Compressa bianca, rotonda, con superfici piatte a bordo smussato, con impressa su un lato la lettera "C" e sull'altro lato la cifra "6".

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili
Compressa bianca, rotonda, con superfici 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.I pazienti vanno istruiti a non usare contemporaneamente, per il trattamento del DEI, due differenti formulazioni di fentanil, e ad eliminare, quando si passa a Effentora, qualsiasi preparato di fentanil prescritto per il DEI.Il numero di dosaggi delle compresse disponibili per i pazienti in ogni momento deve essere ridotto al minimo, onde evitare confusione e potenziale sovradosaggio.

Posologia

Titolazione del dosaggio

Il dosaggio di Effentora deve essere aggiustato caso per caso fino ad ottenere una dose “ottimale” che offra un'adeguata analgesia e al tempo stesso minimizzi le reazioni avverse. Negli studi clinici, non è stato possibile prevedere la dose ottimale di Effentora per il DEI in base a quella giornaliera di mantenimento dell'oppioide.
I pazienti devono essere monitorati attentamente fino all'individuazione della dose ottimale.

Titolazione del dosaggio in pazienti che non passano ad Effentora dopo avere usato altri medicinali a base di fentanil
La dose iniziale diEffentora deve essere di 100 microgrammi, con ulteriori incrementi secondo necessità in base ai dosaggi disponibili (compresse da 100, 200, 400, 600 e 800 microgrammi).

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

Metodo per la titolazione del dosaggio

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

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

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

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

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

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

Terapia di mantenimento

Una volta stabilita la dose ottimale durante la titolazione, i pazienti devono continuare con questo dosaggio utilizzando una singola compressa di quel dato dosaggio.Gli episodi di esacerbazione transitoria del dolore possono variare di intensità nel tempo e il dosaggio di Effentora necessario potrebbe quindi aumentare, a causa della progressione della neoplasia di base. In questi casi si può usare una seconda compressa di Effentora dello stesso dosaggio. Nel caso in cui fosse necessaria una seconda compressa di Effentora più volte di seguito, la dose abituale di mantenimento deve essere riaggiustata (come descritto nel seguito).
I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con Effentora durante la terapia di mantenimento.

Riaggiustamento della dose

La dose di mantenimento di Effentora deve essere aumentata qualora il paziente richieda più di una dose per episodio di DEI, per diversi episodi consecutivi.Per il riaggiustamento della dose si applicano gli stessi principi indicati per la *titolazione del dosaggio*(come descritto sopra).
Può essere necessario rivedere la dose del farmaco oppioide di base se il paziente presenta più di quattro episodi di DEI al giorno (24 ore).

In assenza di un controllo adeguato del dolore deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Durata e obiettivi del trattamento

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

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

Sospensione della terapia

La terapia con Effentora deve essere sospesa immediatamente se il paziente non manifesta più episodi di dolore episodico intenso. Il trattamento del dolore di fondo persistente deve essere proseguito come prescritto.
Se è necessario sospendere tutte le terapie con oppioidi, il paziente deve essere attentamente monitorato dal medico per gestire il rischio di effetti da astinenza improvvisa.

Compromissione epatica o renale

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

Pazienti con xerostomia

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

<u>Modo di somministrazione</u>

La compressa di Effentora, una volta esposta all'umidità, utilizza una reazione effervescente per rilasciare la sostanza attiva. I pazienti vanno quindi istruiti a non aprire il blister fino al momento della collocazione della compressa nella bocca.

Apertura del blister

I pazienti devono essere istruiti a NON tentare di spingere la compressa attraverso il blister, perché questo potrebbe danneggiare la compressa orosolubile. Il modo corretto per estrarre la compressa dal blister è il seguente:
Separare una unità del blister dall'intero blister distaccandola lungo le linee perforate. La singola unità del blister va quindi piegata in corrispondenza della linea stampata sulla pellicola posteriore dove indicato. Infine, per estrarre la compressa, si dovrà rimuovere la pellicola posteriore. I pazienti devono essere avvertiti di non cercare di schiacciare o spezzare la compressa.

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

Somministrazione della compressa

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

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

Effentora deve essere collocato e trattenuto nella bocca per un periodo sufficiente per consentire lo scioglimento della compressa, che generalmente avviene in 14-25 minuti.
In alternativa, la compressa può essere collocata sotto la lingua (vedere paragrafo 5.2).

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

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

I pazienti non devono assumere cibo e bevande mentre tengono in bocca la compressa.
In caso di irritazione della mucosa orale, si consiglia di cambiare la posizione della compressa nella bocca.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

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

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

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

Terapia di mantenimento con oppioidi
È importante che la terapia di mantenimento con oppioidi per trattare il dolore persistente del paziente sia stata stabilizzata prima di iniziare la terapia con Effentora e che il paziente continui la terapia di mantenimento con oppioidi mentre assume Effentora.Il prodotto non deve essere somministrato a pazienti che non seguono una terapia di mantenimento con oppioidi in quanto in questo caso il rischio di depressione respiratoria e morte è maggiore.

Depressione respiratoria
Come per tutti gli oppioidi, esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso del fentanil.Come con gli altri prodotti a base di fentanil, anche con Effentora una non

corretta selezione dei pazienti (ad es. l'uso in pazienti non in terapia di mantenimento con oppioidi) e/o una somministrazione non appropriata hanno determinato esiti fatali.
Effentora va usato soltanto per le condizioni specificate nella sezione 4.1.

Pneumopatia cronica ostruttiva
Si deve osservare particolare attenzione durante la titolazione del dosaggio di Effentora in pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva di grado non severo o in altre condizioni mediche che li predispongono a depressione respiratoria, poiché anche dosi normalmente terapeutiche di Effentora possono diminuire ulteriormente la capacità respiratoria fino al punto di provocare un'insufficienza respiratoria.

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

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

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

Aumentata pressione endocranica, alterazioni dello stato di coscienza
Effentora deve essere somministrato con estrema cautela nei pazienti che possono essere particolarmente suscettibili agli effetti intracranici della ritenzione di CO_2, 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.

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

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

Particolare attenzione va prestata ai pazienti con ipovolemia e ipotensione.

Sindrome da serotonina
Si raccomanda cautela quando Effentora vieneco-somministratocon farmaci che agiscono sul sistema di neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome da serotonina potenzialmente fatale può svilupparsi in caso di uso concomitante con farmaci serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, SNRI), oltre che con farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino-ossidasi [IMAO]). Questo può accadere alle dosi raccomandate.

La sindrome da serotonina può comprendere alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonomica (per es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es. iperreflessia, incoordinazione, rigidità), e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome da serotonina, il trattamento con Effentora deve essere interrotto.

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

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

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

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

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

Iperalgesia
Come con altri oppioidi, in caso di controllo insufficiente del dolore in risposta a un aumento della dose di fentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere della indicato ridurre ladose, interrompere il trattamento o rivedere il trattamento con fentanil.

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

Eccipiente(i)

Sodio

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili
Questo medicinale contiene 10 mg di sodio per compressa orosolubile equivalente a 0,5% dell'assunzione massima giornalieraraccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili
Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili
Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili
Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili
Questo medicinale contiene 20 mg di sodio per compressa orosolubile equivalente a1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

Agenti che possono aumentare gli effetti depressivi sul SNC
La co-somministrazione di fentanil con altri medicinali ad azione depressiva per il sistema nervoso centrale, tra cui altri oppioidi, sedativi o ipnotici (incluse le benzodiazepine), anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici ad azione sedativa, gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi e può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o esito fatale(vedere paragrafo 4.4).

Medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati
L'uso concomitante degli oppioidi con medicinali sedativi come le benzodiazepine o i farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa degli effetti depressivi additivi sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

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

Agenti serotoninergici

La co-somministrazione di fentanil con un agente serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore delle monoamino-ossidasi (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente fatale.Effentora non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto IMAO nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un grave ed imprevedibile potenziamento da parte degli IMAO.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose (ad es. guidare veicoli o usare macchinari). Si devono avvisare i pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari qualora durante la terapia con Effentora siano presenti sonnolenza, senso di sbandamento o disturbi visivi, e di non guidare veicoli e usare macchinari fino a quando non abbiano verificato le proprie reazioni al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Effentora e/o con altri preparati contenenti fentanil durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono elencate per classificazione per sistemi ed organi e per frequenza secondo la terminologia e la convenzione MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100,<1/10), non comune (≥1/1.000,<1/100), raro (≥1/10.000,<1/1.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili); all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità:

	Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non Nota**
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi orale	Faringite	Pustole orali	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Neutropenia	Piastrinopenia		
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità*	
Patologie endocrine				Ipogonadismo	Insufficienza surrenalica Deficit androgenico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansia Stato confusionale Insonnia	Euforia Nervosismo Allucinazioni Allucinazioni visive Alterazioni dello stato mentale Disorientamento		Tossicodipendenza (dipendenza)* Abuso di farmaci (vedere paragrafo 4.4) Delirio
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea	Disgeusia Sonnolenza Letargia Tremore Sedazione Ipoestesia Emicrania	Depressione del livello di coscienza Disturbi dell'attenzione Disturbi dell'equilibrio Disartria	Disturbi cognitivi Disfunzione motoria	Perdita di coscienza* Convulsione

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

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia Dolore alla schiena	Contrazioni muscolari Debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di applicazione comprendenti sanguinamento, dolore, ulcerazione, irritazione, parestesia, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche	Edema periferico Affaticamento Astenia Sindrome da astinenza da droghe* Brividi	Malessere Lentezza Fastidio al torace Sentirsi strano Sentirsi nervoso Sete Sentire freddo Sentire caldo		Piressia Sindrome neonatale da sospensione (vedere paragrafo 4.6) Tolleranza al farmaco
Esami diagnostici		Calo ponderale	Diminuzione del numero dipiastrine Aumento della frequenza cardiaca Diminuzione dell'ematocrito Diminuzione dell'emoglobina		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute			
* Vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate					

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tolleranza
Con l'uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

Dipendenza da sostanze d'abuso
L'uso ripetuto di Effentora può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi di sovradosaggio del fentanil sono prevedibilmente simili in natura a quelli osservati per il fentanil e per altri oppioidi somministrati per via endovenosa e consistono in un prolungamento delle sue azioni farmacologiche, essendogli effetti significativi più gravi: alterato stato mentale, perdita di coscienza, coma, ipotensione, depressione respiratoria, distress respiratorio e insufficienza respiratoria, cui è seguita la morte.
In caso di sovradosaggio di fentanil sono stati osservati episodi di respiro di Cheyne-Stokes, specialmente nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca.
Con il sovradosaggio di fentanil è stata osservata anche leucoencefalopatia tossica.

Trattamento

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

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

Sovradosaggio in pazienti in trattamentocon oppioidi
Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti in trattamento con oppioidi, si deve reperire un accesso endovenoso. L'uso giudizioso del naloxone o di un altro antagonista oppioide può essere giustificato in alcuni casi, ma questo è associato al rischio di provocare una sindrome acuta da sospensione.

Sebbene dopo l'uso di Effentora non sia stata osservata rigidità muscolare tale da interferire sulla respirazione, questa è possibile con il fentanil e con altri oppioidi. In tale caso, questa dovrà essere trattata con la ventilazione assistita, con un antagonista oppioide e, quale ultima alternativa, con un bloccante neuromuscolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; oppioidi,codice ATC N02AB03.

Meccanismo d’azione ed effetti farmacodinamici
Il fentanil è un analgesico oppioide, che interagisce principalmente con il recettore-μ per gli oppioidi. Le sue principali azioni terapeutiche sono l'analgesia e la sedazione. Gli effetti farmacologici secondari sono: depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza ed euforia.

Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai suoi livelli plasmatici. In generale, la concentrazione efficace e la concentrazione tossica aumentano con l'aumentata tolleranza verso gli oppioidi. La rapidità con la quale si sviluppa la tolleranza varia notevolmente da un soggetto all'altro. Di conseguenza, la dose di Effentora deve essere titolata per ciascun singolo soggetto in modo da ottenere l'effetto desiderato (vedere paragrafo 4.2).

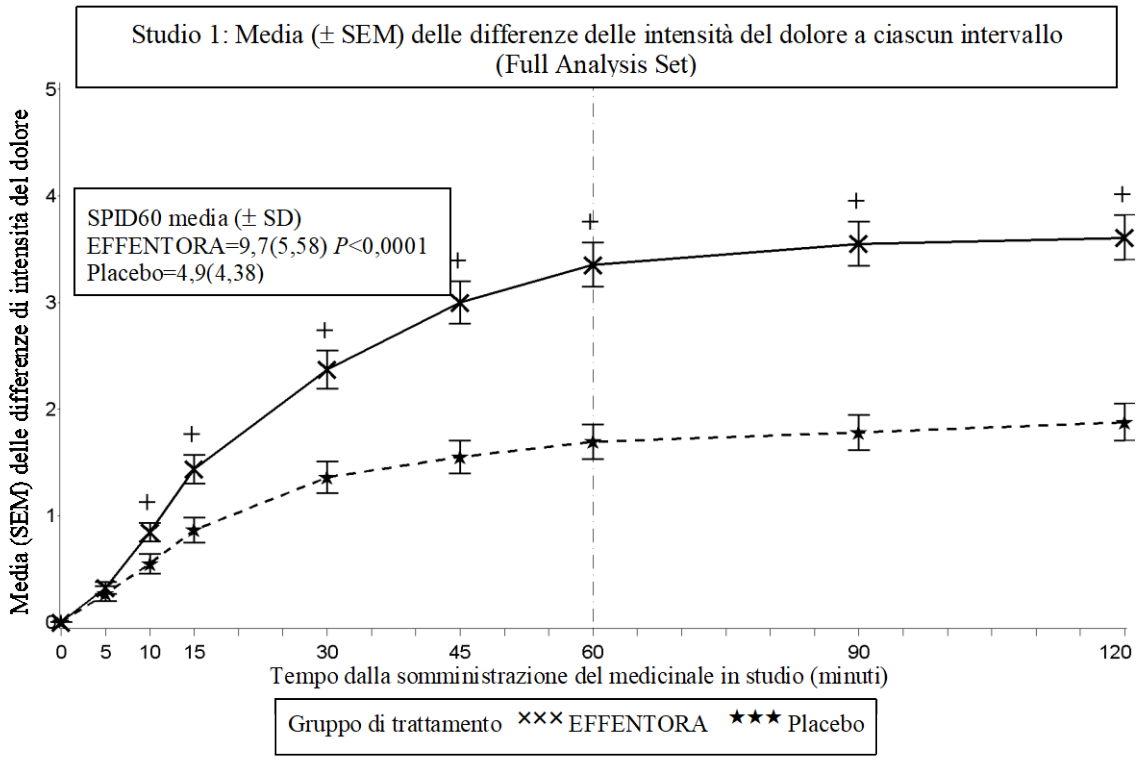
Tutti gli agonisti del recettore-μ per gli oppioidi, incluso il fentanil, provocano una depressione respiratoria che è dose-dipendente. Il rischio di depressione respiratoria è minore nei pazienti in terapia cronica con oppioidi, in quanto tali pazienti svilupperanno una tolleranza verso il medicinale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

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

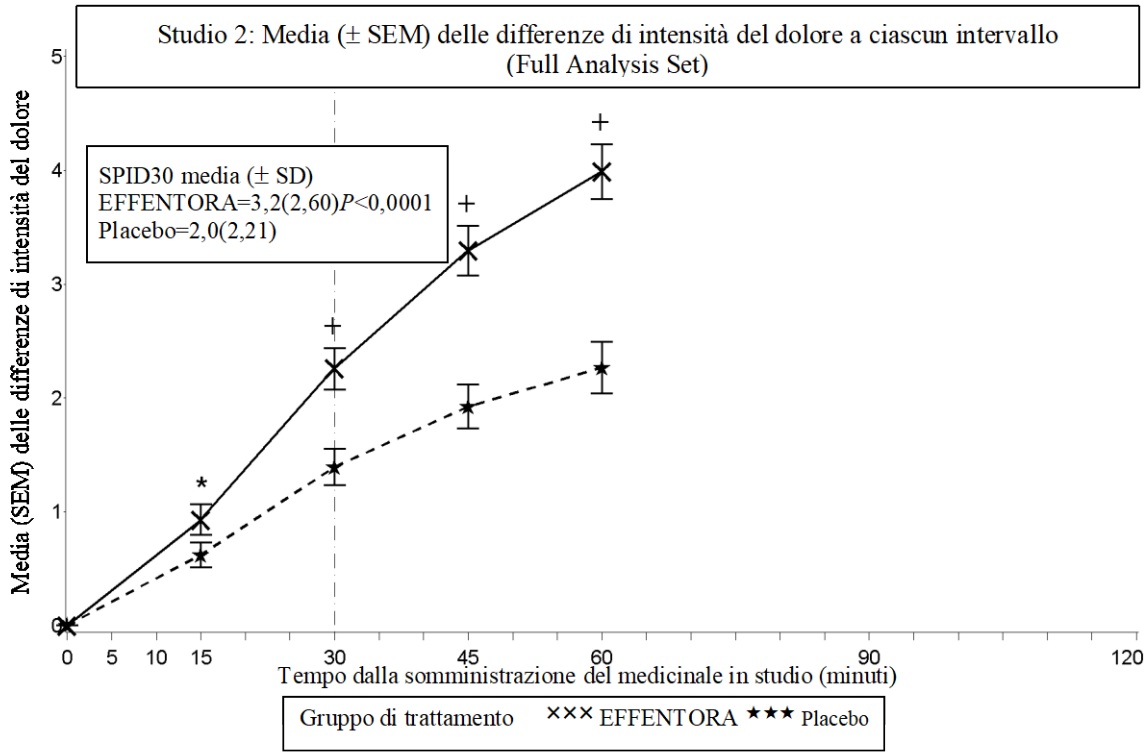
Efficacia e sicurezza clinica
La sicurezza e l'efficacia di Effentora sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'inizio dell'episodio di esacerbazione del dolore. L’uso preventivo di Effentora per gli episodi prevedibili di dolore non è stato studiato nei trial clinici. Sono stati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

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

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



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



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

Nel secondo studio pivotal (studio 2), l'endpoint principale era rappresentato dallo SPID30, che è risultato anch'esso statisticamente significativo rispetto al placebo (*P* <0,0001).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

I principali parametri farmacocinetici sono illustrati nella tabella seguente.

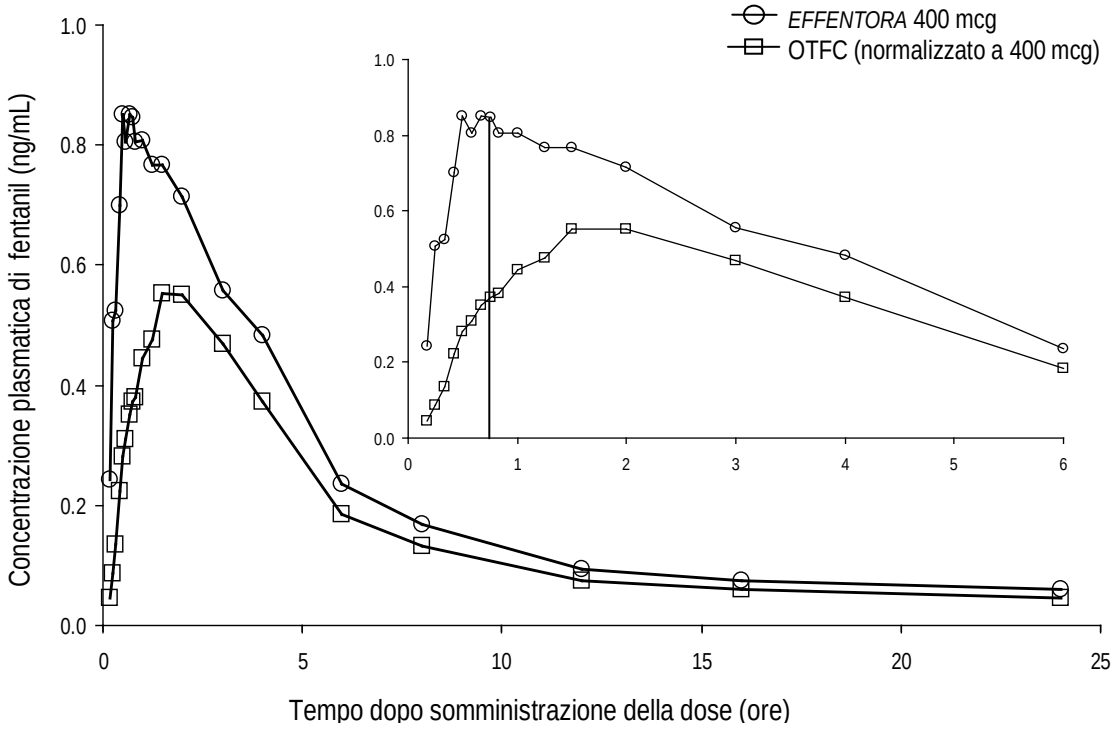
Parametri farmacocinetici in soggetti adulti trattati con Effentora*

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

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

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

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 AUC_{0-8} erano, rispettivamente, dell'1% e del 25% più elevate nei pazienti con mucosite che in quelli senza mucosite. Le differenze osservate non erano clinicamente significative.

Distribuzione
Il 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% viene eliminato immodificato con le feci. I metaboliti sono eliminati principalmente con le urine, mentre l'eliminazione con le feci è meno importante.

Dopo somministrazione di Effentora, la fase terminale dell'eliminazione del fentanil è il risultato della 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/Nonlinearità
Da 100 a 1000 microgrammi è stata dimostrata una dose-proporzionalità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

In uno studio sulla fertilità e lo sviluppo embrionale iniziale, condotto in ratti, un effetto mediato dai maschi è stato osservato con dosi elevate (300 microgrammi/kg/*die*,s.c.) ed è ritenuto secondarioagli effetti sedativi del fentanil negli studi sugli animali.
In studi sullo sviluppo pre e post natale di ratti, la sopravvivenza della prole risultava significativamente ridotta a dosaggi che causavano grave tossicità materna. Ulteriori reperti, a dosi tossiche per le madri, erano sviluppo fisico, funzioni sensoriali, riflessi ecomportamento ritardati nei discendenti di prima generazione.Tali effetti potrebbero essere indiretti, dovuti ad alterata assistenza materna e/o a ridotto allattamento, oppure una conseguenza diretta del fentanil sui nati.

Gli studi di cancerogenicità (test biologico alternativo dermico di 26 settimane in topi transgenici Tg.AC; studio della cancerogenicità sottocutanea a 2 anni in ratti) condotti con fentanil non hanno messo in evidenza alcun reperto indicativo di potenziale oncogenico.L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio amido glicolato tipo A
Sodio bicarbonato
Sodio carbonato
Acido citrico

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Le confezioni dei blister si presentano in scatole da 4 o 28 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 aprile 2008
Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio/dell'uso di Effentora in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare, insieme all'Autorità Nazionale Competente, i contenuti e il formato del programma educazionale, ivi compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

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

Il materiale educazionale destinato ai pazienti conterrà quanto segue:

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

Guida per i pazienti/chi presta loro assistenza

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

Il materiale educazionale destinato ai medici conterrà quanto segue:

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

Guida per i medici

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

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

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

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

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

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

Il materiale educazionale destinato ai farmacisti conterrà quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo
- Guida per i farmacisti

- Checklist di dispensazione
- Miglioramento dell'accesso alle informazioni digitali

Guida per i farmacisti

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

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

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

Checklist di dispensazione

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

- Assicurarsi che siano soddisfatti tutti i criteri relativi all'indicazione approvata.
- Fornire le istruzioni per l'uso di EFFENTORA ai pazienti e/o a chi presta loro assistenza.
- Assicurarsi che i pazienti leggano il foglio illustrativo contenuto nella confezione di EFFENTORA.
- Consegnare ai pazienti l'apposito opuscolo su EFFENTORA, che tratta i seguenti argomenti:

    - Cancro e dolore.
    - EFFENTORA: cos’è e come usarlo.
    - EFFENTORA: rischi di uso improprio.
- Spiegare i rischi dell’uso di EFFENTORA in quantità superiori a quelle raccomandate.
- Spiegare l’uso delle schede per il monitoraggio della dose.
- Informare i pazienti in merito ai segni di sovradosaggio di fentanil e alla necessità di richiedere immediatamente assistenza medica.
- Spiegare come conservare il medicinale in modo sicuro e la necessità di tenerlo lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.

<u>Accesso digitale al materiale educazionale</u>

L’accesso digitale a tutti gli aggiornamenti del materiale educazionale sarà potenziato.

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

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Permucosa orale.
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Questo medicinale deve essere utilizzato solo da pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Leggere il foglio illustrativo allegato per importanti avvertenze e indicazioni.

L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

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

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

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

EU/1/08/441/001
EU/1/08/441/002

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 4 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 100 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

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

TEVA B.V.

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 SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio.Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Permucosa orale.
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Questo medicinale deve essere utilizzato solo da pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Leggere il foglio illustrativo allegato per importanti avvertenze e indicazioni.

L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

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

TEVA B.V. Swensweg 5 2031 GA HaarlemPaesi Bassi

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

EU/1/08/441/003
EU/1/08/441/004

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 4 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 200 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

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

TEVA B.V.

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 SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Permucosa orale.
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Questo medicinale deve essere utilizzato solo da pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Leggere il foglio illustrativo allegato per importanti avvertenze e indicazioni.

L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

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

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

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

EU/1/08/441/005
EU/1/08/441/006

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 4 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 400 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

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

TEVA B.V.

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 SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

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. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Questo medicinale deve essere utilizzato solo da pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Leggere il foglio illustrativo allegato per importanti avvertenze e indicazioni.

L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

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

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

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

EU/1/08/441/007
EU/1/08/441/008

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 4 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 600 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

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

TEVA B.V.

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 SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse orosolubili
28 compresse orosolubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Permucosa orale.
Collocare la compressa in bocca. La compressa non va succhiata, masticata o ingoiata intera. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Questo medicinale deve essere utilizzato solo da pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Leggere il foglio illustrativo allegato per importanti avvertenze e indicazioni.

L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

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

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

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

EU/1/08/441/009
EU/1/08/441/010

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 4 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effentora 800 microgrammi compresse orosolubili
Fentanil

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

TEVA B.V.

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 perché contiene importanti informazioni per lei.
- 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 soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, sirivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Effentora e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Effentora
3. Come usare Effentora
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Effentora
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Effentora e a cosa serve

Il principio attivo di Effentora è il fentanil citrato. 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 persistente (24 ore su 24) dovuto al cancro.
Il dolore episodico intenso è un dolore improvviso, aggiuntivo, che si presenta anche dopo che lei ha preso gli usuali antidolorifici oppioidi.

2. Cosa deve sapere prima di usare Effentora

NON usi Effentora:
- Se non fa giornalmente e regolarmente uso, da almeno una settimana, di un medicinale oppioide su prescrizione (per es. codeina, fentanil, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina), per controllare il dolore persistente. Se non usa questi medicinali **nondeve** usare Effentora, perché questo potrebbe aumentare il rischio che la sua respirazione diventi pericolosamente lenta e/o superficiale, o perfino che si blocchi.
- Se è allergico al fentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se soffre di gravi problemi respiratori o di una broncopneumopatia ostruttiva severa.
- Se soffre di dolore di breve durata diverso da quello episodico intenso.
- Se sta prendendo un medicinale che contiene sodio oxibato.

Avvertenze e precauzioni
Durante il trattamento con Effentora, continui a usare l'antidolorifico oppioide che assume per il suo dolore oncologico persistente (24 ore su 24).
Mentre sta assumendo Effentora non usi altre terapie a base di fentanil precedentemente prescritte per il suo dolore episodico intenso. Se a casa ha ancora qualcuna di queste terapie, contatti il farmacista per sapere come smaltirle.

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone (vedere il paragrafo 5 *Come conservare Effentora* per maggiori informazioni).

Informi il medico o il farmacista **PRIMA** di usare Effentora se:
- Per l'altro oppioide che lei prende per il suo dolore persistente (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.
- Se ha più di 65 anni - potrebbe aver bisogno di una dose più bassa e ogni aumento della dose verrà controllato attentamente dal medico.
- Se ha problemi al cuore, in particolare un battito lento.
- Se usa benzodiazepine (vedere paragrafo 2 alla voce "Altri medicinali e Effentora"). L'uso di benzodiazepine può aumentare la probabilità che si manifestino effetti indesiderati gravi, inclusa la morte.
- Se usa antidepressivi o antipsicotici (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina [SSRI], inibitori della ricaptazione della serotonina norepinefrina [SNRI], inibitori delle monoaminossidasi (MAO); vedere paragrafo 2 alla voce "Non usi Effentora" e "Altri medicinali e Effentora"). L'uso di questi medicinali con Effentora può portare alla **sindrome da serotonina, una malattia potenzialmente fatale** (vedere paragrafo 2 alla voce"Altri medicinali e Effentora").Se ha sviluppato in passato insufficienza surrenalica, una condizione in cui le ghiandole surrenali non producono abbastanza ormoni,o mancanza di ormoni sessuali (deficit di androgeni) con l'uso di oppioidi (vedere paragrafo 4 alla voce "Effetti indesiderati gravi").
- Se ha mai abusato o ha avuto una dipendenza da oppioidi o da qualsiasi altro farmaco, alcol o droghe illegali.
- Se beve alcol; faccia riferimento al paragrafo Effentora con cibi, bevande e alcol.

Consulti il medico **MENTRE** usa Effentora:
- Se manifesta dolore o aumentata sensibilità al dolore (iperalgesia), che non risponde a un aumento della dose del medicinale prescritto dal medico.
- Se manifesta una combinazione dei seguenti sintomi: nausea, vomito, anoressia, stanchezza, debolezza, capogiro e pressione arteriosa bassa. Nell'insieme, questi sintomi possono essere un segno di una condizione potenzialmente letale, chiamata insufficienza surrenalica, nella quale le ghiandole surrenali non producono una quantità sufficiente di ormoni.
- Disturbi della respirazione correlati al sonno: Effentora può causare disturbi della respirazione correlati al sonno, ad esempio apnea nel sonno (pause della respirazione durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (bassi livelli di ossigeno nel sangue). I sintomi possono comprendere pause della respirazione durante il sonno, risvegli notturni causati da una mancanza di respiro, difficoltà a mantenere il sonno oppure eccessiva sonnolenza durante il giorno. Se lei o un'altra persona osserva questi sintomi, contatti il medico, che può considerare l'eventualità di una riduzione della dose.

Uso a lungo termine e tolleranza
Questo medicinale contiene fentanil, un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di antidolorifici oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza al farmaco). È possibile anche diventare più sensibili al dolore durante l'uso di Effentora. Questo è noto come iperalgesia. L'aumento della dose di Effentora può aiutare a ridurre ulteriormente il dolore per un po' di tempo, ma può anche essere dannoso. Se nota che il medicinale diventa meno efficace, si rivolga al medico. Il medico deciderà se è meglio aumentare la dose o ridurre gradualmente l'uso di Effentora.

Dipendenza e tossicodipendenza

Questo medicinale contiene fentanil, un oppioide. Può causare dipendenza e/o tossicodipendenza.

L'uso ripetuto di Effentora può anche portare a dipendenza, abuso e tossicodipendenza, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più elevata e una durata d'uso prolungata. La dipendenza o la tossicodipendenza può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve usarlo. Può avvertire la necessità di continuare a usare il medicinale, anche se non aiuta ad alleviare il dolore.
Il rischio di sviluppare dipendenza o tossicodipendenza varia da persona a persona. Può avere un rischio maggiore di diventare dipendente o tossicodipendente da Effentora se:
- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali ("tossicodipendenza");
- lei è un fumatore;
- lei ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali).

La comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di Effentora può essere un segno di dipendenza o tossicodipendenza.
- Ha la necessità di usare il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico
- Ha la necessità di usare una dose superiore a quella raccomandata
- Usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio "per restare calmo" o "per favorire il sonno"
- Ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso di questo medicinale, senza successo
- Quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male (ad es. nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione) e quando riprende a usarlo si sente meglio ("effetti da astinenza")

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il miglior percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro.

Si rivolga **URGENTEMENTE** a un medico:
- Se manifesta sintomi quali difficoltà a respirare o capogiro, gonfiore della lingua, delle labbra o della gola mentre usa Effentora. Questi possono essere sintomi precoci di una reazione allergica grave (anafilassi, ipersensibilità; vedere paragrafo 4 alla voce "Effetti indesiderati gravi").

Che cosa fare se qualcuno assume Effentora accidentalmente
Se pensa che qualcuno abbia assunto accidentalmente Effentora, chiami immediatamente un medico.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 3 "Se usa più Effentora di quanto deve".

Bambini e adolescenti
Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Effentora
Prima di iniziare ad usare Effentora informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualcuno dei seguenti medicinali:
- L'uso concomitante di Effentora con medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sonnolenza, difficoltà a respirare (depressione respiratoria), coma e può essere potenzialmente fatale. Per questo, l'uso concomitante deve essere preso in considerazione soltanto quando altre opzioni terapeutiche non sono possibili.

In ogni caso, se il medico dovesse prescriverle Effentora insieme a medicinali sedativi, deve limitare la dose e la durata del trattamento concomitante.

Informi il medico diqualsiasi medicinale sedativo che assume(come i sonniferi, gli ansiolitici, alcuni medicinali usati per trattare le reazioni allergiche (antistaminici) o i tranquillanti) e si attenga scrupolosamente alla dose raccomandata dal medico. Può essere utile chiedere ad amici o parenti di prestare attenzione ai segni e sintomi sopra riportati. Si rivolga al medico se si manifestano questi sintomi.

- Alcuni rilassanti muscolari - quali baclofen, diazepam (vedere anche paragrafo “Avvertenze e precauzioni”.
- 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 (medicinaliusati per il trattamento delle infezioni batteriche), aprepitant (medicinale usato nella nausea grave) 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.
- Alcuni tipi di antidolorifici, chiamati agonisti/antagonisti parziali, ad es. buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicinali per il trattamento del dolore). Potrebbe presentare sintomi di sindrome da astinenza (nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione) durante l’uso di questi medicinali.
- Alcuni antidolorifici per il dolore ai nervi (gabapentin e pregabalin).
- Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo medicinali come determinati antidepressivi o antipsicotici. Effentora può interagire con questi medicinali e possono comparire alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma) e altri effetti, come una temperatura corporea superiore a 38°C, accelerazione del battito cardiaco, pressione sanguigna instabile e riflessi eccessivi, rigidità muscolare, mancanza di coordinazione e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea). Il medico le dirà se Effentora è adatto a lei.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Effentora con cibi, bevandee alcol

- 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 effetti indesiderati gravi, compresa la morte.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

<u>Gravidanza</u>

Effentora non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che lei non ne abbia discusso con il medico.

Se Effentora viene usato a lungo durante la gravidanza, esiste anche il rischio che il neonato presenti sintomi da sospensione, che possono essere potenzialmente fatali se non vengono diagnosticati e trattati dal medico.

Effentora non deve essere utilizzato durante il parto, in quanto il fentanil può causare depressione respiratoria nel neonato.

Allattamento
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.Non deve cominciare ad allattare fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima dose di Effentora.

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; ha offuscamento della vista o vede doppio; oppure ha delle difficoltà a concentrarsi. E' importante che lei conosca le sue reazioni verso Effentora prima di guidare o utilizzare macchinari.

Effentora contiene sodio

Effentora 100 microgrammi
Questo medicinale contiene 10 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per compressa orosolubile. Questo equivale a 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Effentora 200 microgrammi, Effentora 400 microgrammi, Effentora 600 microgrammi, Effentora 800 microgrammi
Questo medicinale contiene 20 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per compressa orosolubile. Questo equivale a1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare Effentora

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei anche cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di Effentora, quando e per quanto tempo è necessario usarlo, quando contattare il medico e quando deve interrompere il trattamento (vedere anche paragrafo 2).

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. Se il suo episodio di dolore intenso non è alleviato dopo 30 minuti, a questo punto usi soltanto 1 altra compressa di Effentora durante la fase di titolazione.

Una volta che il medico avrà stabilito la giusta dose, in generale usi 1 compressa per episodio di dolore intenso. Nei successivi cicli di terapia, il suo bisogno di terapia analgesica può variare. Dosaggi superiori pottrebero essere necessari. Se dopo 30 minuti il suo dolore non è alleviato, a quel punto prenda un'altra compressa soltanto di Effentora durante la fase di riaggiustamento del dosaggio. 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 essere necessario cambiare il regime di trattamento. Il medico potrebbe cambiare iltrattamento per il suo dolore persistente;una volta controllato il suo dolore persistente, il medico potrebbe trovarsi nella necessità di modificare il dosaggio di Effentora. Se il medico sospetta un aumento della sensibilità al dolore (iperalgesia) correlato a Effentora, si può prendere in considerazione una riduzione della dose di Effentora (vedere paragrafo 2 alla voce "Avvertenze e

precauzioni”). 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.

Modo di somministrazione
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.

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'intero blister strappando 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 posizioni**immediatamente**l’intera compressa vicino a un dente molare, tra la gengiva e la guancia (come mostrato nella figura).A volte, il medico può dirle di posizionare invece la compressa sotto la lingua.
- 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.
- In caso di irritazione, può cambiare la posizione della compressa sulla gengiva.
- 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. Nei casi gravi l'assunzione di una dose di Effentora troppo alta può anche portare al coma. Se avverte senso di sbandamento, forte sonnolenza oppure in caso di respirazione lenta o poco profonda, è necessario rivolgersi immediatamente ad un medico.
- Un sovradosaggio può anche provocare un disturbo cerebrale noto come leucoencefalopatia tossica.

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 manifesta più dolore episodico intenso. Deve continuare a prendere il suo oppioide analgesico abituale per trattare il dolore oncologico persistente, come indicato dal medico. Quando interrompe l'assunzione di Effentora potrebbe presentare sintomi di astinenza simili ai possibili effetti indesiderati di Effentora. Se manifesta sintomi di astinenza o se è preoccupato per il sollievo dal dolore, si rivolga al medico. Egli valuterà se saranno necessari medicinali per ridurre o eliminare i sintomidi astinenza.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

<u>Effetti indesiderati gravi</u>

- **Gli effetti indesiderati più gravi consistono in respirazione superficiale, bassa pressione sanguignae shock. Al pari degli altri prodotti a base di fentanil, Effentora può causare problemi respiratori molto gravi che possono provocare la morte.**
  Se compare notevole sonnolenza orespirazione lenta e/o superficiale, lei, o chi la assiste, deve contattare immediatamente il medico e richiedere un soccorso urgente.

- **Contatti immediatamente il medico se manifesta una combinazione dei seguenti sintomi**
  - Nausea, vomito, anoressia, affaticamento, debolezza, capogiro e pressione sanguigna bassa

  Se si presentano insieme, questi sintomi possono essere segno di una condizione potenzialmente fatale denominata insufficienza surrenalica, nella quale le ghiandole surrenali non producono una quantità sufficiente di ormoni.

<u>Altri effetti indesiderati</u>

Molto comuni:possono manifestarsi inpiù di 1 individuo su 10
- senso di sbandamento, cefalea
- nausea, vomito
- nella sede d'applicazione della compressa: dolore, ulcere, irritazione, sanguinamento , intorpidimento, perdita di sensibilità, rossore, gonfiore o vesciche.

Comuni:possono interessare fino ad 1 individuo su 10
- ansia o confusione, depressione, insonnia
- alterazione del senso del gusto, perdita di peso
- sonnolenza, sedazione, eccessiva stanchezza, debolezza, emicrania,intorpidimento,gonfiore alle braccia o alle gambe, sindrome da astinenzadal farmaco (può manifestarsi con la comparsa dei seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione), cadute, brividi
- stipsi, stomatite, secchezza delle fauci, diarrea, bruciori allo stomaco, perdita di appetito, dolore di stomaco, fastidi allo stomaco, indigestione, mal di denti, mughetto
- prurito, sudorazione eccessiva, rash
- mancanza di respiro, mal di gola
- riduzione dei globuli bianchi e dei globuli rossi, aumento o diminuzione della pressione, raramente aumento della frequenza dei battiti cardiaci
- dolori muscolari, mal di schiena
- affaticamento

Non comuni:possono manifestarsiin fino ad 1 individuo su 100
- irritazione o mal di gola,
- diminuzione delle piastrine
- sensazione di euforia, nervosismo, anormalità in genere, agitazione o rallentamento; allucinazioni visive o uditive, riduzione del livello di coscienza, modificazione dello stato mentale, disorientamento, mancanza di concentrazione, perdita dell'equilibrio, vertigini, difficoltà nell'esprimersi, tinnito, fastidio all'orecchio
- disturbi o offuscamento della vista, arrossamento degli occhi
- frequenza cardiaca insolitamente lenta, sensazione di forte calore (vampate di calore)
- grave affanno, problemi di respirazione durante il sonno
- 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, disturbi ai denti
- infiammazione dell'esofago, paralisi dell’intestino, disturbi della cistifellea
- sudorazione fredda, gonfiore del viso, prurito generalizzato, perdita dei capelli, contrazioni muscolari, debolezza muscolare, sensazione di malessere, fastidio al torace, sete, sensazione di freddo o di caldo, difficoltà ad urinare
- malore
- rossore

Rari:possono manifestarsiin fino ad 1 individuo su 1000
- disturbi del pensiero, disturbi del movimento
- vesciche nella bocca, labbra secche, raccolta di pus sotto la mucosa orale
- mancanza di testosterone, sensazione anormale nell’occhio, visione di lampi di luce, unghie fragili
- reazioni allergiche come rash, arrossamento, gonfiore di labbra e viso, orticaria

Non nota:la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- perdita di coscienza, arresto del respiro, convulsione (crisi convulsive)
- mancanza di ormoni sessuali (deficit androgenico)
- tossicodipendenza (dipendenza) (vedere paragrafo 2)
- abuso difarmaci (vedere paragrafo 2)
- tolleranza al farmaco (vedere paragrafo 2)
- delirio (i sintomi possono includere una combinazione di agitazione, irrequietezza, disorientamento, confusione, paura, allucinazioni visive o uditive, disturbi del sonno, incubi)
- il trattamento prolungato con fentanil durante la gravidanza può causare sintomi da astinenza nel neonato, che possono avere conseguenze fatali (vedere paragrafo 2).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il

sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Effentora

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone. L'assunzione accidentale o intenzionale di questo medicinale da parte di altre persone a cui non è stato prescritto può provocare danni gravi ed essere fatale.

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

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del blister e sulla confezione.La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservi nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Non getti alcun medicinale 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. Contenuto della confezione e 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 altri componenti sono mannitolo, sodio amido glicolato tipo A, sodio bicarbonato, sodio carbonato, acido citrico, 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 una scatola da 4 o 28 compresse orosolubili.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore
Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

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