

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vellofent 67 mikrogram, sublinguala resoribletter
Vellofent 133 mikrogram, sublinguala resoribletter
Vellofent 267 mikrogram, sublinguala resoribletter
Vellofent 400 mikrogram, sublinguala resoribletter
Vellofent 533 mikrogram, sublinguala resoribletter
Vellofent 800 mikrogram, sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSTÄLLNING

Vellofent 67 mikrogram sublinguala resoribletter:

Varje sublingual resoriblett innehåller 110 mikrogram fentanylcitrat, motsvarande 67 mikrogram fentanyl.

Vellofent 133 mikrogram sublinguala resoribletter:

Varje sublingual resoriblett innehåller 210 mikrogram fentanylcitrat, motsvarande 133 mikrogram fentanyl.

Vellofent 267 mikrogram sublinguala resoribletter:

Varje sublingual resoriblett innehåller 420 mikrogram fentanylcitrat, motsvarande 267 mikrogram fentanyl.

Vellofent 400 mikrogram sublinguala resoribletter:

Varje sublingual resoriblett innehåller 630 mikrogram fentanylcitrat, motsvarande 400 mikrogram fentanyl.

Vellofent 533 mikrogram sublinguala resoribletter:

Varje sublingual resoriblett innehåller 840 mikrogram fentanylcitrat, motsvarande 533 mikrogram fentanyl.

Vellofent 800 mikrogram sublinguala resoribletter:

Varje sublingual resoriblett innehåller 1260 mikrogram fentanylcitrat, motsvarande 800 mikrogram fentanyl.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual.

Vellofent 67 mikrogram sublinguala resoribletter:

Läkemedlet är en vit, konvex, triangulär tablett, 5,6 mm hög, präglad med "0" i svart märkläcka på en sida.

Vellofent 133 mikrogram sublinguala resoribletter:

Läkemedlet är en vit, konvex, triangulär tablett, 5,6 mm hög, präglad med "1" i svart märkläcka på en sida.

Vellofent 267 mikrogram sublinguala resoribletter:

Läkemedlet är en vit, konvex, triangulär tablett, 5,6 mm hög, präglad med "2" i svart märkläcka på en sida.

Vellofent 400 mikrogram sublinguala resoribletter:

Läkemedlet är en vit, konvex, triangulär tablett, 5,6 mm hög, präglad med "4" i svart märkläcka på en sida.

Vellofent 533 mikrogram sublinguala resoribletter:

Läkemedlet är en vit, konvex, triangulär tablett, 5,6 mm hög, präglad med "5" i svart märkläcka på en sida.

Vellofent 800 mikrogram sublinguala resoribletter:

Läkemedlet är en vit, konvex, triangulär tablett, 5,6 mm hög, präglad med "8" i svart märkläcka på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vellofent används för behandling av genombrottssmärta hos vuxna cancerpatienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärta.

Genombrottssmärta är ett övergående smärtskov som uppträder utöver en i övrigt kontrollerad långvarig smärta.

Patienter som får underhållsbehandling med opioider definieras här som de som dagligen tar minst 60 mg oralt morfin, minst 25 mikrogram transdermalt fentanyl per timme, minst 30 mg oxykodon per dag, minst 8 mg hydromorfon per dag eller ekvivalentalgetisk dos av någon annan opioid under en vecka eller längre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling ska startas och övervakas av läkare med erfarenhet av opioidbehandling hos cancerpatienter. Läkare ska beakta missbruksrisken med fentanyl. Patienter måste instrueras om att inte använda två olika formuleringar av fentanyl samtidigt för behandling av genombrottssmärta och att alla andra fentanylläkemedel som skrivits ut för behandling av genombrottssmärta skall kasseras när patienten byter till Vellofent. För att förhindra förväxling och eventuell överdosering bör patientens tillgång till olika styrkor av Vellofent minimeras.

Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska risken för hyperalgesi, tolerans eller progression av den underliggande sjukdomen övervägas (se avsnitt 4.4).

Dostitrering

Patientens bakomliggande långvariga smärta skall vara under kontroll med hjälp av opioidbehandling så att patienten normalt inte har mer än 4 episoder av genombrottssmärta per dag innan titreringen av Vellofent inleds.

Målet för dostitrering är att identifiera en optimal underhållsdos för fortsatt behandling av genombrottssmärta. Denna optimala dos ska ge tillräcklig smärtlindring med en acceptabel nivå av biverkningar.

Den optimala dosen av Vellofent fastställs genom individanpassad titrering uppåt. Flera olika doser finns tillgängliga under dostitreringsfasen. Den inledande dosen av Vellofent är 133 mikrogram men dosen titreras uppåt efter behov med de tillgängliga styrkorna.

Patienter ska övervakas noga tills den optimala dosen identifierats.

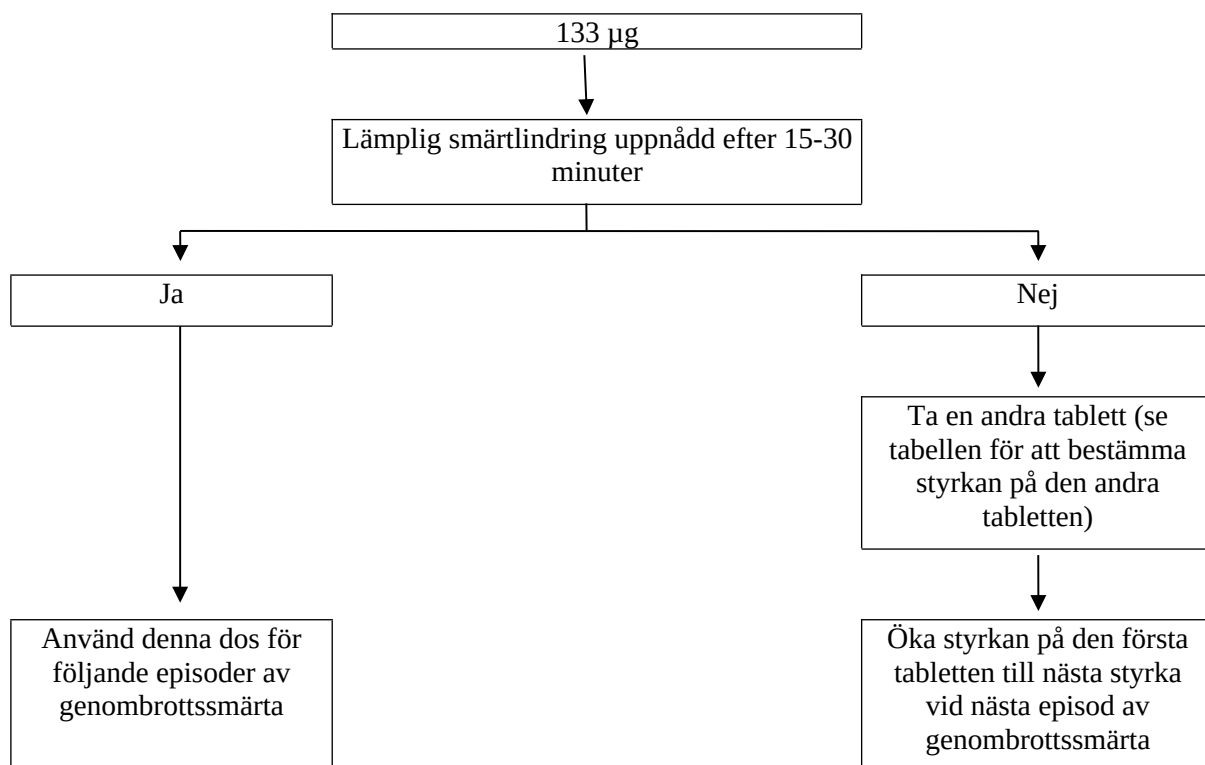
På grund av skillnader i absorptionsprofil kan byte från andra fentanylprodukter inte ske i förhållande 1:1. Vid byte från ett annat läkemedel innehållande fentanyl krävs en ny dostitrering för Vellofent.

Följande titreringsdoser rekommenderas även om läkaren alltid måste tänka på patientens kliniska behov, ålder och andra sjukdomar.

Patienter ska starta behandlingen med en enda 133 mikrogram sublingual resoriblett. Om tillräcklig smärtlindring inte uppnås efter 15-30 minuter efter att första tablettens tagits, kan ytterligare en 133 mikrogram sublingual resoriblett ges. Om behandling av en episod av genombrottssmärta kräver mer än en doseringsenhet, ska man överväga att öka dosen till nästa tillgängliga högre styrka (se nedanstående figur). Ökning av dosen ska ske steg för steg tills lämplig smärtlindring uppnåtts. Doseringsstyrkan för den tilläggstablett (andra tablett) som ges vid otillräcklig effekt ska höjas från 133 mikrogram till 267 mikrogram vid doser på 533 mikrogram. Detta framgår av nedanstående tabell. Mer än två (2) tabletter får inte användas för att behandla en episod av genombrottssmärta under titreringsfasen.

TITRERINGSPROCESS FÖR VELLOFENT

Startdosering



Styrka (mikrogram) på den första tabletten vid episoder av genombrottssmärta	Styrka (mikrogram) på den tilläggs-tablett (andra tablett) som ska tas 15-30 minuter efter den första tabletten, vid behov
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

Om tillräcklig smärtlindring uppnås vid högre dos, men biverkningarna anses oacceptabla, kan en mellanliggande dos användas (antingen med en 67 mikrogram eller med en 133 mikrogram tablett).

Doser över 800 mikrogram har inte utvärderats i kliniska studier.

För att minimera risken för opioidrelaterade biverkningar och identifiera den optimala dosen är det absolut nödvändigt att patienten övervakas av sjukvårdspersonal under titreringsprocessen.

Underhållsbehandling

När optimal dosering fastställts, även om detta innebär mer än en tablett, ska patienten fortsätta med den dosen och begränsa intaget av Vellofent till fyra doser per dag.

Dosjustering

Om responsen (smärtlindring eller biverkningar) på den titrerade dosen av Vellofent skulle förändras märkbart bör dosen justeras till optimal nivå.

Om patienten upplever mer än fyra episoder av genombrottssmärta per dag bör doseringen av den långtidsverkande opioiden som används för långvarig smärta omprövas. Om den långtidsverkande opioiden byts eller dosen av denna ändras kan det bli nödvändigt att ompröva vilken dos av Vellofent som behövs för att behandla patientens genombrottssmärta.

Det är absolut nödvändigt att vårdpersonal övervakar varje förnyad titrering av dosen av analgetika.

Behandlingslängd och behandlingsmål

Innan behandling med Vellofent inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd, behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha frekvent kontakt för bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande av utsättning och för att dosjustera vid behov. Om tillräcklig smärtskontroll inte uppnås ska eventuell hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4). Vellofent ska inte användas under längre tid än vad som är nödvändigt.

Utsättning av behandling

Vellofent ska omedelbart sättas ut om patienten inte längre har episoder av genombrottssmärta. Behandlingen av ihållande bakgrundssmärta ska fortsätta i enlighet med ordinationen.

Om det är nödvändigt att sätta ut all opioidbehandling måste läkaren noga övervaka patienten för att hantera risken för abrupta utsättningseffekter.

Äldre

Dosen måste titreras särskilt noggrant hos äldre patienter och patienterna övervakas noggrant för tecken på fentanyltoxicitet (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska noga övervakas noggrant för tecken på fentanyltoxicitet vid titrering med Vellofent (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Vellofent för pediatrik population (under 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Vellofent ska administreras direkt under tungan så långt in som möjligt.

Vellofent ska inte sväljas utan ska lösas upp helt i den sublinguala kaviteten utan att tuggas eller sugas på. Patienterna ska rådas att inte äta eller dricka något förrän den sublinguala resoribletten är helt upplöst.

Om det finns några rester kvar av resoribletten Vellofent efter 30 minuter kan dessa sväljas.

Patienter med muntorrhet kan fukta munslemhinnorna med lite vatten innan de tar Vellofent.

För anvisningar om hur blistret ska öppnas, se avsnitt 6.6.

Resoribletten ska inte sparas när den väl tagits ut ur blistret eftersom det inte kan garanteras att resoribletten håller sig intakt och det finns risk för oavsiktlig exponering (se även avsnitt 4.4 för varningar angående barn).

Patienterna ska rekommenderas att förvara Vellofent inlåst.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot fentanyl eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter utan underhållsbehandling med opioider (se avsnitt 4.1) eftersom det medför ökad risk för andningsdepression.
- Samtidig användning av monoaminoxidas (MAO-hämmare) eller inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.
- Svår andningsdepression eller svår obstruktiv lungsjukdom.
- Behandling av akut smärta annan än genombrottssmärta.
- Patienter som behandlas med läkemedel som innehåller natriumoxibat.

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av de risker, däribland dödsfall, som är förknippade med oavsiktlig exponering, felaktig användning och missbruk, måste patienter och deras vårdgivare uppmanas att förvara Vellofent på ett säkert ställe, som inte är tillgängligt för andra. Patienter och deras vårdare måste upplysas om att Vellofent innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara livshotande för barn. Därför måste alla tabletter alltid förvaras utom syn- och räckhåll för barn och icke-patienter.

För att minimera risken för opioidrelaterade biverkningar och för att identifiera den optimala dosen är det absolut nödvändigt att patienterna övervakas noga av medicinsk personal under dositering.

Det är viktigt att den basala opioidbehandlingen mot patientens ihållande smärta har stabiliserats innan behandling med Vellofent inleds och att patienten fortsätter behandlingen med långverkande opioider medan han/hon tar Vellofent.

Liksom för alla opioider är användning av fentanyl förenad med en risk för kliniskt signifikant andningsdepression. Särskild försiktighet ska iakttas vid titrering av Vellofent hos patienter med icke allvarlig kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som ökar risken för andningsdepression, eftersom även normala terapeutiska doser av Vellofent kan sätta ned andningsreflexen till den grad att andningsstillestånd inträder.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala dosen opioider till patienter med central sömnapné.

Vellofent ska ges med stor försiktighet till patienter som kan vara känsliga för intrakraniella effekter av koldioxidretention, till exempel patienter med ökat kranieellt tryck eller nedsatt medvetandegrad. Opioider kan dölja det kliniska förloppet hos patienter med skallskada och ska endast användas när det är kliniskt motiverat.

Liksom med andra opioider ska risken för opioidinducerad hyperalgesi övervägas om patienten inte uppnår tillräcklig smärtskontroll trots ökad dos fentanyl. I sådana fall kan en sänkning av fentanyldosen eller utsättning av fentanylbehandlingen vara indicerad.

Hjärtsjukdom

Fentanyl kan ge upphov till bradykardi. Fentanyl bör användas med försiktighet till patienter med tidigare eller befintliga bradyarytmier.

Vellofent ska dessutom ges med försiktighet till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Påverkan på läkemedlets farmakokinetik vid nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats, men när det ges intravenöst har det visats att clearance för fentanyl är förändrat vid lever- och njursjukdom på grund av förändringar i metaboliskt clearance och plasmaproteiner. Efter administrering av Vellofent kan nedsatt lever- och njurfunktion både öka biotillgängligheten hos fentanyl som svalts och minska systematiskt clearance, vilket kan leda till förstärkta och förlängda opioideffekter. Därför ska särskild försiktighet iakttas under titreringsprocessen hos patienter med måttligt svår eller allvarlig lever- eller njursjukdom.

Speciell försiktighet bör iakttas hos patienter med hypovolemi och hypotension.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Vellofent och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Vellofent samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering.

I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrome

Försiktighet bör iakttas när Vellofent administreras samtidigt med läkemedel som påverkar det serotonerga signalsubstanssystemet.

Ett eventuellt livshotande serotonergt syndrom kan uppkomma vid samtidig användning av serotonerga läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som påverkar metabolismen av serotonin (t.ex. monoaminoxidashämmare [MAO hämmare]). Detta kan uppkomma med den rekommenderade dosen.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mental status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Vid misstanke om serotonergt syndrom ska behandlingen med Vellofent sättas ut.

Vellofent har inte studerats hos patienter med munsår eller mukositis. Det kan finnas risk för ökad systemisk drogutsatthet i dessa patienter och därför rekommenderas speciell försiktighet under dositering.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan uppstå vid upprepad administrering av opioider såsom fentanyl.

Upprepad användning av Vellofent kan leda till opioidbrukssyndrom. Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Vellofent kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Innan behandling med Vellofent inleds och under behandlingen ska behandlingsmål och utsättningsplan fastställas i samråd med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, det vill säga är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vellofent bör inte användas hos patienter som fått monoaminoxidashämmare (MAO- hämmare) under de senaste 14 dagarna eftersom allvarlig och oförutsedd potentiering av MAO-hämmare har rapporterats med opioidanalgetika.

Fentanyl metaboliseras via cytokrom P450 3A4-isoenzym (CYP3A4) i levern och tarmslemhinnan. CYP3A4-hämmare såsom

- makrilid antibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin, telitromycin),
- azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol, flukonazol),
- vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir),
- kalciumantagonister (t.ex. diltiazem eller verapamil),
- antiemetika (t.ex. aprepitant eller dronabinol),

- antidepressiva medel (t.ex. fluoxetin),
- antiacida (t.ex. cimetidin),

eller alkohol kan öka biotillgänglighet av fentanyl som svalts och även minska dess systematiska clearance och resultera i ökade eller förlängda opioideffekter som kan orsaka livshotande lungdepression. Liknande effekter kunde ses efter samtidigt intag av grapefruktjuice, som är känt för att hämma CYP3A4. Försiktighet rekommenderas därför om fentanyl ges tillsammans med CYP3A4-hämmare. Patienter under behandling med Vellofent och som påbörjar terapi med, eller ökar dosen av CYP3A4, bör noga övervakas för tecken på opioidtoxicitet under en längre tid.

Samtidig användning av Vellofent tillsammans med starka CYP3A4-hämmare såsom

- barbiturat eller andra lugnande medel (t.ex. fenobarbital),
- antiepilepsimediciner (t.ex. karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin),
- vissa antivirala mediciner (t.ex. efavirenz, nevirapin),
- antiinflammatoriska eller immunsuppressiva agenter (t.ex. glukokortikoider),
- anti-diabetesmediciner (t.ex. pioglitazon),
- antibiotika för tuberkulosbehandling (t.ex. rifabutin, rifampin),
- psykotropa ämnen (t.ex. modafinil),
- antidepressiva medel (t.ex. Johannesört),

kan medföra en minskning av plasmakoncentrationerna av fentanyl, vilket kan minska effekten av Vellofent. Patienter under behandling med Vellofent och som avslutar terapin med, eller minskar dosen av, CYP3A4-hämmare bör övervakas för tecken på ökad aktivitet eller toxicitet av Vellofent och till följd av detta bör dosen av Vellofent justeras.

Samtidigt bruk av andra CNS-dämpande läkemedel, inklusive andra opioider, sedativa eller hypnotika, allmänanestetika, fentiaziner, lugnande medel, muskelrelaxantia, sederande antihistaminer, alkohol och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan ge additiv dämpande effekt.

Samtidig användning av partiella opioidagonister/opioidantagonister (t.ex. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) rekommenderas inte. Dessa har hög affinitet för opioidreceptorer med relativt låg egen aktivitet och motverkar därför delvis fentanyls analgetiska effekt och kan inducera abstinenssymtom hos opioidberoende patienter.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt preparat, t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en selektiv serotonin noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO hämmare), kan öka risken för serotonergt syndrom, ett eventuellt livshotande tillstånd.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNSdepressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av läkemedel som innehåller natriumoxibat och fentanyl är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Behandling med natriumoxibat ska sättas ut innan patienter börjar behandlas med Vellofent.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med fentanyl saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människor är okänd. Vellofent ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Efter långtidsbruk kan fentanyl orsaka utsättningssymptom hos nyfödda barn.

Fentanyl bör inte användas under förlossning (inklusive kejsarsnitt) eftersom fentanyl passerar över i placenta och kan ge andningsdepression hos fostret eller hos det nyfödda barnet. Om Vellofent administreras ska en antidot vara tillgänglig för barnet.

Amning

Fentanyl passerar över i bröstmjolk och kan orsaka sedering och andningsdepression hos det ammade barnet. Fentanyl ska inte användas av ammande kvinnor och amning får återupptas tidigast 5 dagar efter den sista administreringen av fentanyl.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna hos Vellofent på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Opioidanalgetika kan dock sätta ned den mentala och/eller fysiska förmåga som krävs för att utföra potentiellt farliga uppgifter (t.ex. köra bil eller använda maskiner). Patienter ska rekommenderas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever dåsigheit, yrsel, dimsyn eller dubbelseende när de tar Vellofent, tills de vet hur de reagerar.

4.8 Biverkningar

Typiska opioida biverkningar kan förväntas vid Vellofent. Ofta upphör eller avtar intensiteten av dessa vid fortsatt användning av produkten eftersom patienten har titrerats till lämplig dos. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression (som kan leda till apné eller andningsstillestånd), kardiovaskulär påverkan, hypotension och chock. Alla patienter bör följas med avseende på dessa symptom. De vanligaste reaktionerna inkluderar illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, dåsigheit/trötthet och yrsel.

Följande biverkningar har rapporterats med Vellofent och/eller andra föreningar som innehåller fentanyl under kliniska studier och efter godkännandet för försäljning.

På grund av samtidig behandling med opioider, under kliniska test och i klinisk praxis, är det inte möjligt att definitivt skilja ut effekterna av enbart fentanyl.

Biverkningar presenteras nedan enligt MedDRA: organklass och frekvens (frekvens definieras som: mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$ till $<1/10$, mindre vanliga $\geq 1/1,000$ till $<1/100$, sällsynta $\geq 1/10,000$ till $<1/1,000$, mycket sällsynta $<1/10,000$), okända (kan inte beräknas från tillgängliga data):

MedDRA organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och näringsproblem			anorexi	
Psykiatriska problem		konfusion, orolighet, hallucinationer, onormalt tänkande	onormala drömmar, depersonalisering, depression, emotionell instabilitet, upprymdhet	insomni, läkemedelsberoende, läkemedelsmissbruk, delirium
Problem med nervsystemet	dåsigheit, sedering, yrsel	medvetlöshet, vertigo, huvudvärk, myoklonus, smakförändringar	koma, konvulsioner, paraesthesi (inklusive hyperaesthesi/cirkumoral paraesthesi), gångrubbning/dålig koordination	
Synproblem			synförändringar (dimsyn, dubbelseende)	
Vaskulära problem		hypotension		rodnad och värmevallningar
Andnings- torax- och mediastinala problem			dyspné, andningsdepression	

MedDRA organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Gastrointestinala problem	illamående, förstoppning	kräkning, muntorrhet, magsmärtor, dyspepsi	ileus, flatulens, uppsvälld mage, karies	tandlossning, vikande tandkött, diarré
Hud- och underhuds- problem		prurit, svettning	utslag	
Njur- och urinerings- problem			urinretention	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		asteni	sjukdomskänsla	trötthet, perifert ödem, pyrexia, abstinenssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom Läkemedelstolerans
Skada, förgiftning och procedur- komplikationer		olycksfall (t.ex. fall)		

* symtom på opiatabstinens såsom illamående, kräkning, diarré, ångest, frossa, tremor och svettning har setts vid transmukosalt fentanyl.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tolerans

Tolerans kan utvecklas vid upprepad användning.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Vellofent kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtomen på överdosering av fentanyl förväntas likna de symptom som uppträder vid överdosering av intravenöst fentanyl och andra opioider. Dessa symptom kan härledas till de farmakologiska effekterna hos fentanyl, av vilka förändrat sinnestillstånd, medvetlöshet, koma, hjärtstillestånd, andningsdepression, andnöd, och andningssvikt är de allvarligaste signifikanta effekterna vilka i vissa fall har orsakat dödsfall.

Fall av Cheyne-Stokes andning har observerats vid överdosering av fentanyl, särskilt hos patienter med hjärtsvikt i anamnesen.

Toxisk leukoencefalopati har också observerats vid överdosering av fentanyl.

Vid en överdosering av en opioid ska följande åtgärder omedelbart vidtas: avlägsna Vellofent-tabletten om den fortfarande finns i munnen, kontrollera att luftvägarna är öppna, stimulera patienten fysiskt och verbalt, bedöm medvetandegraden, fastställ ventilations- och cirkulationsstatus samt ge assisterad ventilation (ventilationsstöd) vid behov.

Vid behandling av överdosering (oavsiktligt intag) hos en person som inte tidigare behandlats med någon opioid anläggs en intravenös kanyl för administrering av naloxon eller annan opioidantagonist efter kliniskt behov. Efter en överdos kan andningsdepressionens duration vara längre än effekterna av opioidantagonistens verkan (naloxons halveringstid varierar t.ex. mellan 30 och 81 minuter) och det kan därför bli nödvändigt med upprepade administreringar. Läs produktresumén för den aktuella enskilda opioidantagonisten för närmare upplysningar.

Vid behandling av överdosering hos en patient som underhålls med opioider anläggs en intravenös kanyl. I vissa fall kan det vara motiverat med en användning av naloxon eller annan opioidantagonist, men sådan administrering är förenad med risk för akuta abstinenssyndrom.

Vid svår eller långvarig hypotension bör man överväga hypovolemi och att sätta in lämplig parenteral vätsketerapi.

Muskelrigiditet som påverkar andningen har iakttagits med fentanyl och andra opioider. Om detta inträffar kan det behövas endotrakeal intubering, assisterad ventilation och behandling med opioida antagonister samt muskelavslappnande medel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: fenylylpiperidinderivat.

ATC kod: N02AB03.

Verkningsmekanism

Fentanyl är en smärtstillande opioid som verkar primärt genom interaktion med μ -opioida receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Fentanyl har framför allt en smärtlindrande och sederande verkan. Sekundära farmakologiska effekter är andningsdepression, bradykardi, hypotermi, förstoppning, mios, fysiskt beroende och eufori. Den analgesiska effekten av fentanyl är relaterad till dess plasmanivå. Generellt sett ökar den effektiva koncentrationen och koncentration då förgiftning kan uppstå med ökad tolerans mot opioider. Hur stor tolerans man utvecklar varierar kraftigt mellan olika personer. Därför ska dosen av Vellofent titreras individuellt för att uppnå önskad effekt (se avsnitt 4.2).

Alla μ -opioidreceptorantagonister, inklusive fentanyl, ger upphov till en dosberoende andningsdepression. Risken för andningsdepression är mindre hos patienter som får kronisk opioidbehandling, eftersom dessa patienter utvecklar tolerans mot den andningsdepressiva effekten.

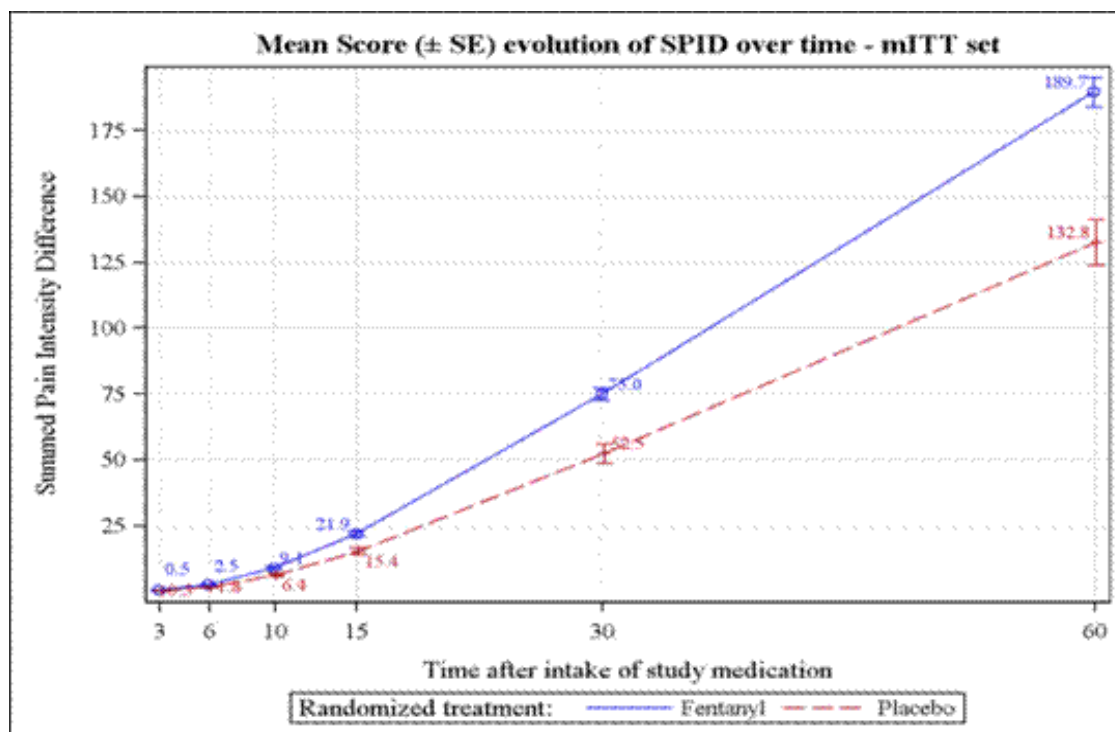
Medan opioider i allmänhet ökar tonus i urivägarnas glatta muskulatur tenderar nettoeffekten att variera; i vissa fall leder detta till urinträngningar, i andra till svårigheter att urinera.

Opioider ökar tonus och minskar de framåt drivande kontraktionerna i mag- och tarmkanalens glatta muskulatur. Detta leder till en förlängd gastrointestinal passagetid vilket kan vara orsaken till den förstoppande effekten av fentanyl.

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller -gonadaxlarna. Några av de förändringar som kan ses är förhöjt serumprolaktin och lägre nivåer av kortisol och testosteron i plasma, vilket kan ge upphov till kliniska tecken och symtom.

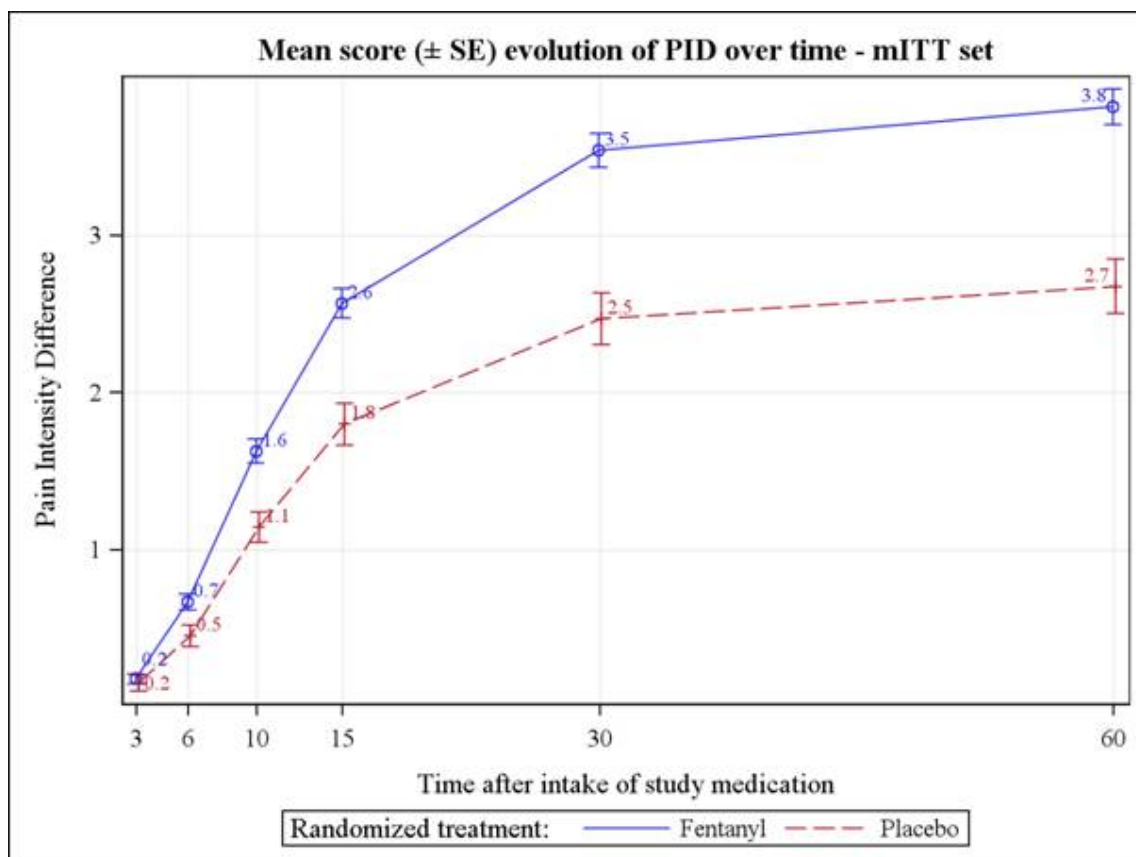
Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten hos Vellofent har utvärderats i en dubbelblind randomiserad placebo-kontrollerad crossover-studie med 91 opioid-behandlade vuxna cancerpatienter som erfarit 1-4 episoder av genombrottssmärta per dag. Det primära effektmålet var summan av skillnader i smärtintensiteten vid 30 minuter efter administrering vilket var statistiskt signifikant jämfört med placebo ($p < 0,0001$). Summan av skillnader i smärtintensitet från 6 minuter efter administrering och upp till 60 minuter var också signifikant jämfört med placebo (respektive $p=0,02$ efter 6 minuter och $p < 0,0001$ efter 60 minuter) (se fig. nedan).



Den överlägsna effekt Vellofent visade sig ha över placebo stöddes av data från sekundära effektmål:

- Medelvärde för skillnader i smärtintensitet var signifikant högre för episoder med genombrottssmärta som behandlats med fentanyl än de som behandlats med placebo från 6 minuter efter administrering och till 60 minuter (respektive $p=0,003$ och $p < 0,0001$) (se fig. nedan);



- medelvärdet för smärtlindring (PR) var signifikant högre för episoder med genombrottssmärta som behandlats med fentanyl än de som behandlats med placebo från 6 minuter efter administrering och till 60 minuter (respektive $p=0,002$ och $p<0,0001$);
- episoder av genombrottssmärta som behandlats med Vellofent krävde användning av tilläggsmedicinering signifikant mindre ofta än episoder som behandlats med placebo;
- signifikant förbättring i smärtpoäng (minskningar med $\geq 33\%$ och $\geq 50\%$) rapporterades för patienter med genombrottssmärta som behandlats med Vellofent vid 15 och 30 minuter.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fentanyl är starkt lipofilt och kan absorberas mycket snabbt via munslemhinnan och långsammare genom gastrointestinal tillförsel. Fentanyl som intas oralt genomgår hepatisk och intestinal första passagemetabolism och metaboliterna bidrar inte till fentanyls terapeutiska effekter.

Vellofent använder sig av en teknik som snabbt frigör fentanyl och förbättrar graden av fentanylabsorption via munslemhinnan. Den absoluta biotillgängligheten hos Vellofent har inte fastställts med uppskattas till 70 %.

Absorption

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen varierar mellan 360 och 2 070 pg/ml (efter administrering av 133 till 800 µg av Vellofent) och uppnås inom 50-90 minuter.

Distribution

Fentanyl är mycket lipofilt och distribueras utanför det vaskulära systemet med stor skenbar distributionsvolym. Efter sublingual administrering av Vellofent distribueras fentanylet initialt snabbt genom en jämviktsfördelning av fentanyl mellan plasma och vävnader med hög perfusion (hjärna, hjärta och lungor). Därefter sker en redistribution av fentanyl mellan djupliggande vävnader (muskler och fett) och plasma. Plasmaproteinbindningen hos fentanyl är 80-85 %. Den huvudsakliga proteinbindningen är surt alfa-1-glykoprotein, men både albumin och lipoproteiner bidrar till viss del. Den fria fraktionen av fentanyl ökar vid acidosis.

Biotransformation och eliminering

Fentanyl metaboliseras i levern och i tarmslemhinnan till norfentanyl via isoenzymet CYP3A4. Norfentanyl har inte visat sig farmakologiskt aktivt i djurstudier. Mer än 90 % av den administrerade fentanyldosen elimineras genom biotransformation av N-dealkylerade och hydroxylerade inaktiva metaboliter.

Mindre än 7 % av intravenöst administrerad fentanyl utsöndras oförändrat i urinen och endast cirka 1 % oförändrat i feces. Metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen och till mindre del i feces.

Den terminala eliminationen av fentanyl är ett resultat av en redistribution mellan plasma och djupvävnadsrummet. Medelvärde för den terminala halveringstiden är ungefär 12 timmar efter administrering av Vellofent.

Dosproportionalitet

Dosproportionalitet har visats mellan 133 och 800 mikrogram.

Nedsatt njur/leverfunktion

Försämrad hepatisk och renal funktion kan orsaka ökade serumkoncentrationer. Äldre, kakektiska eller allmänt sjuka patienter kan ha en lägre clearance av fentanyl, vilket kan resultera i en längre halveringstid för föreningen (se avsnitten 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människan.

I toxicitetsstudier som undersökte embryofetal utveckling hos råttor och kaniner sågs ingen missbildning eller onormal utveckling som kunde härledas till preparatet när det administrerades under organogenesen.

I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor sågs en effekt överförd av handjuren vid höga doser (300 mikrogram/kg/dag subkutan) som var förenlig med fentanyls sedativa effekt i djurförsök.

I studier av pre- och postnatala utvecklingen hos råttor blev avkommans överlevnad signifikant reducerad vid doser som orsakar allvarlig toxicitet hos mödrarna. Övriga fynd efter administrering av doser som är toxiska för mödrarna, till F1-avkomman var hämmad fysisk utveckling, sensoriska funktioner, reflexer och beteende. Dessa effekter kan antingen vara indirekta effekter som beror på förändringar i honans omvårdnad och/eller nedsatt amningsförmåga eller en direkt effekt av fentanyl på avkomman.

Karcinogenicitetsstudier (26 veckor, dermalt, alternativ bioassay på Tg.AC transgena möss, 2 års subkutan karcinogenecitetsstudie på råttor) med fentanyl visade inga fynd med onkogen potential. Bedömning av bilder av hjärnan från karcinogenicitetsstudien på råttor visade hjärnlesioner på djur som fått höga doser av fentanylcitrat. Relevansen av dessa fynd för människor är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätesfosfat, vattenfritt

Mikrokristallin cellulosa

Dinatriumfosfat, vattenfritt

Hypromellos

Makrogol

Magnesiumstearat

Maltodextrin

Titandioxid (E171)

Triacetin

Tryckfärg [shellack, svart järndioxid (E172)]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Avdragbar, barnsäker blister:

- Aluminiumlaminerad blister av PVC/Al-folie/Polyamid i ytterkartong av papp.
- Aluminium-PET folieblister av PVC/Al-folie/Polyamid i ytterkartong av papp.

Förpackningsstorlekar: 3, 4, 15 eller 30 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Blisterförpackningen ska öppnas enligt anvisningarna på blistret genom att dra av foliefliken på blistret och försiktigt ta ut den sublinguala resoribletten. Den sublinguala resoribletten ska inte tryckas ut genom blistret.

Sublinguala resoribletter med återstående aktiva ämnen får inte kastas med hushållsavfall.

Avfallet ska kasseras på säkert sätt. Patienter och vårdare ska instrueras att destruera alla oanvända produkter enligt nationella och lokala förordningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Angelini Pharma S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rom
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67 mikrogram: 46658
133 mikrogram: 46659
267 mikrogram: 46660
400 mikrogram: 46661
533 mikrogram: 46662
800 mikrogram: 46663

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-11-08/2017-10-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-05