

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vellofent 133 mikrogramů sublingvální tablety
Vellofent 267 mikrogramů sublingvální tablety
Vellofent 400 mikrogramů sublingvální tablety
Vellofent 533 mikrogramů sublingvální tablety
Vellofent 800 mikrogramů sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vellofent 133 mikrogramů sublingvální tablety:
Jedna tableta obsahuje fentanyli citras 210 mikrogramů, což odpovídá fentanylum 133 mikrogramů.

Vellofent 267 mikrogramů sublingvální tablety:
Jedna tableta obsahuje fentanyli citras 420 mikrogramů, což odpovídá fentanylum 267 mikrogramů.

Vellofent 400 mikrogramů sublingvální tablety:
Jedna tableta obsahuje fentanyli citras 630 mikrogramů, což odpovídá fentanylum 400 mikrogramů.

Vellofent 533 mikrogramů sublingvální tablety:
Jedna tableta obsahuje fentanyli citras 840 mikrogramů, což odpovídá fentanylum 533 mikrogramů.

Vellofent 800 mikrogramů sublingvální tablety:
Jedna tableta obsahuje fentanyli citras 1 260 mikrogramů, což odpovídá fentanylum 800 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

Vellofent 133 mikrogramů sublingvální tablety:
Bílé, vypouklé, trojúhelníkové tablety vysoké 5,6 mm s černým potiskem „1“ na jedné straně.

Vellofent 267 mikrogramů sublingvální tablety:
Bílé, vypouklé, trojúhelníkové tablety vysoké 5,6 mm s černým potiskem „2“ na jedné straně.

Vellofent 400 mikrogramů sublingvální tablety:
Bílé, vypouklé, trojúhelníkové tablety vysoké 5,6 mm s černým potiskem „4“ na jedné straně.

Vellofent 533 mikrogramů sublingvální tablety:
Bílé, vypouklé, trojúhelníkové tablety vysoké 5,6 mm s černým potiskem „5“ na jedné straně.

Vellofent 800 mikrogramů sublingvální tablety:
Bílé, vypouklé, trojúhelníkové tablety vysoké 5,6 mm s černým potiskem „8“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vellofent je indikován k léčbě průlomové bolesti (breakthrough pain - BTP) u dospělých s nádorovým onemocněním, kteří již užívají udržovací terapii opioidy pro chronickou bolest při nádorovém onemocnění.

BTP je přechodná exacerbace bolesti, ke které dochází na pozadí jinak kontrolované perzistentní bolesti.

Pacienti užívající udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu perorálně denně, nejméně 25 mikrogramů transdermálního fentanylu za hodinu, nejméně 30 mg oxykodonu denně, nejméně 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo ekvivalenční dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne nebo déle.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi s terapií opioidy u pacientů s nádorovým onemocněním a má i nadále probíhat pod jeho dohledem. Lékaři musí vzít v úvahu možnost zneužití fentanylu. Pacienti mají být poučeni, aby k léčbě průlomové bolesti neužívali dvě různé lékové formy fentanylu zároveň, a aby zlikvidovali jakýkoliv léčivý přípravek obsahující fentanyl, který jim byl předepsán k léčbě BTP, pokud jsou převáděni na léčbu přípravkem Vellofent. Počet tablet a sil přípravku kdykoliv dostupných pacientovi má být minimální, aby se předešlo omylům a případnému předávkování.

Při absenci adekvátní kontroly bolesti je nutné vzít v úvahu možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Titrace dávky

Před zahájením titrace dávky přípravku Vellofent u pacientů se předpokládá, že jejich trvalé bolesti jsou kontrolovány udržovacím podáváním opioidů a že obvykle nemají více než 4 epizody průlomové bolesti denně.

Účel titrace dávky je určit optimální udržovací dávku pro pokračující léčbu epizod průlomové bolesti. Tato optimální dávka má zabezpečit adekvátní analgezii s akceptovatelnou úrovní nežádoucích účinků.

Optimální dávka přípravku Vellofent pro individuálního pacienta se stanovuje vzestupnou titrací. Pro titrační fázi je dostupných několik dávek. Počáteční dávka přípravku Vellofent má být 133 mikrogramů, následovat má vzestupná titrace dle potřeby v rozsahu dostupných sil přípravku.

Pacienti mají být do dosažení optimální dávky pečlivě monitorováni.

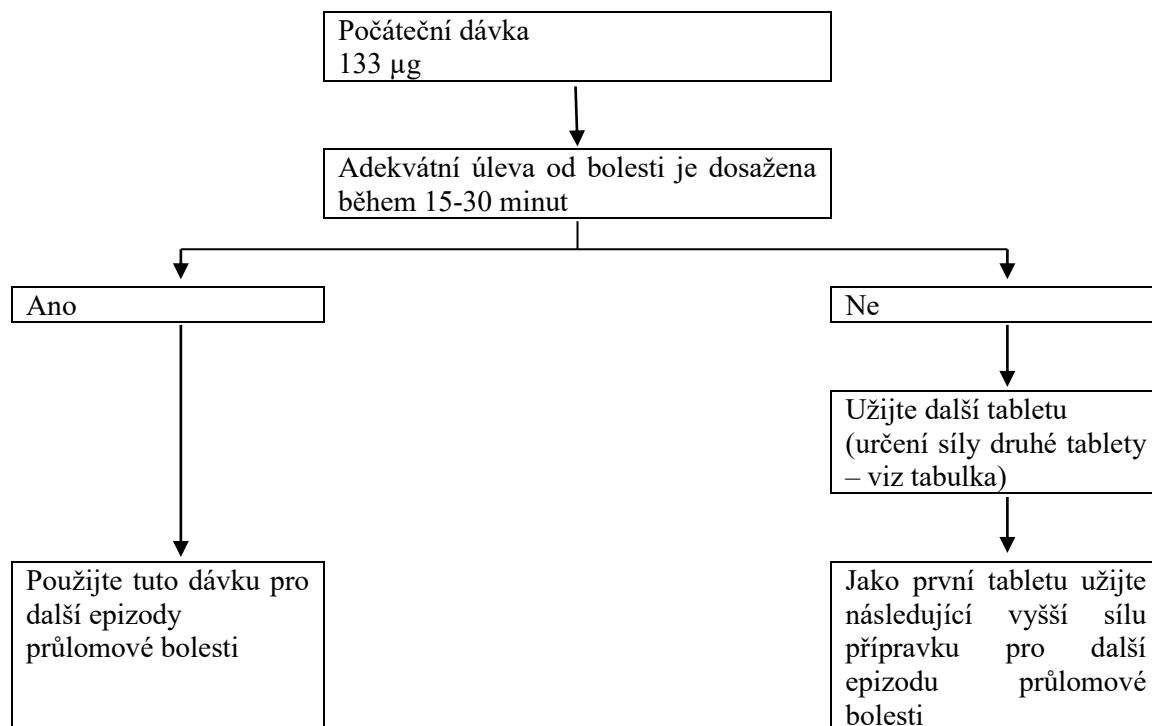
Převádění z jiných přípravků s fentanylem na přípravek Vellofent se kvůli odlišným absorpčním profilům nesmí provádět v poměru 1:1. Při přechodu z jiného přípravku obsahujícího fentanyl je nutná nová titrace dávky přípravku Vellofent.

Následující léčebné schéma je schéma doporučené pro titraci, i když ve všech případech má lékař zvážit klinické potřeby pacienta, jeho věk a současné onemocnění.

Všichni pacienti musí zahájit léčbu jednou sublingvální tabletou s obsahem 133 mikrogramů. Pokud není adekvátní analgezie dosaženo během 15-30 minut od podání jedné tablety, může být podána dodatečná (druhá) tableta s obsahem 133 mikrogramů. Jestliže léčba epizody průlomové bolesti vyžaduje více než 1 dávkovací jednotku, je třeba zvážit zvýšení dávky na další vyšší dostupnou sílu (viz obrázek níže). Zvyšování dávky má být postupné až do dosažení adekvátní analgezie. Síla dodatečné (druhé) tablety má být zvýšena ze 133 na 267 mikrogramů při dávce 533 mikrogramů. Viz

tabulka níže. Pro jednu epizodu průlomové bolesti během titrační fáze nemají být podány více než 2 tablety.

SCHÉMA TITRACE PŘÍPRAVKU VELLOFENT



Síla (mikrogramy) první tablety v epizodě průlomové bolesti	Síla (mikrogramy) dodatečné (druhé) tablety, jež má být podána 15-30 minut po první tabletě, je-li třeba
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

Pokud je adekvátní analgezie dosaženo při vyšší dávce, ale nežádoucí účinky jsou nepřijatelné, pak je možné podat intermediární dávku (za použití tablety 133 mikrogramů).

Dávky vyšší než 800 mikrogramů nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Pro minimalizaci rizika nežádoucích účinků spojených s podáváním opioidů a k určení vhodné dávky je nezbytné, aby byli pacienti během titrace pečlivě monitorováni lékařem.

Udržovací léčba

Jakmile je stanovena vhodná dávka, což může být více než 1 tableta, má být pacient udržován na této dávce a spotřeba má být limitována na maximálně 4 dávky přípravku Vellofent denně.

Znovu-nastavení dávky

Jestliže se odezva (analgezie nebo nežádoucí účinky) na titrovanou dávku přípravku Vellofent výrazně změní, může být nutné upravit dávkování tak, aby byla udržena optimální dávka.

Pokud přetrvává výskyt více než 4 epizod průlomové bolesti za den, pak je vhodné znovu zvážit dávku dlouhodobě působících opioidů k léčbě trvalé bolesti. Pokud se dlouhodobě působící opioid nebo dávka dlouhodobě působícího opioidu změní, je třeba znovu zhodnotit dávku přípravku Vellofent a, pokud je to nutné, ji znova titrovat, aby byla zajištěna optimální dávka pro pacienta.

Je naprosto nezbytné, aby opětovná titrace dávky jakéhokoliv analgetického přípravku probíhala pod lékařským dohledem.

Vysazení léčby

Pokud u pacienta již nedochází k epizodám akutních atak bolesti, přípravek Vellofent je třeba ihned vysadit. Léčba přetrvávající základní bolesti má být zachována tak, jak je předepsána. Pokud je potřeba vysadit veškerou léčbu opioidy, musí lékař pacienta pečlivě sledovat a řešit riziko náhlých příznaků z vysazení.

Starší pacienti

Titraci dávky je třeba provádět obzvláště opatrně a pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neprojeví známky toxicity fentanylu (viz 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

Během titrace přípravku Vellofent je zapotřebí pacienty s poruchou funkce ledvin nebo jater pečlivě monitorovat, zda se u nich neprojeví známky toxicity fentanylu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vellofent u pediatrické populace (do 18 let věku) nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Vellofent se vkládá co nejdále přímo pod jazyk.

Přípravek Vellofent není určen k polykání, ale nechá se kompletně rozpustit v sublingvální oblasti bez kousání nebo cucání. Pacienti mají být poučeni, aby do úplného rozpuštění sublingvální tablety nic nejedli ani nepili.

Pokud se tableta zcela nerozpustí do 30 minut, lze nerozpuštěný zbytek spolknout.

U pacientů se suchou sliznicí v ústech lze před aplikací přípravku Vellofent použít vodu ke zvlhčení bukalní mukózy.

Návod k vyjmutí tablety z blistru – viz bod 6.6.

Tableta po vyjmutí z blistru již nemá být dále uchovávána, protože nelze garantovat její celistvost a existuje riziko náhodného požití tablety (viz bod 4.4).

Pacienti mají být poučeni, aby přípravek Vellofent uchovávali v uzamčeném prostoru.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti bez udržovací léčby opioidy (viz bod 4.1), protože zde existuje zvýšené riziko respirační deprese.
- Souběžné použití inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) nebo období 2 týdnů po vysazení léčby inhibitory monoaminoxidázy.
- Závažná respirační deprese nebo závažná obstrukční plicní onemocnění.
- Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové.
- Pacienti, kteří se léčí léčivými přípravky s obsahem natrium-oxybátu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti a jejich pečovatelé musí být informováni, že Vellofent obsahuje léčivou látku v množství, které může být fatální pro dítě, a proto je nutné uchovávat všechny tablety vždy mimo dohled a dosah dětí.

Pro minimalizaci rizik nežádoucích účinků souvisejících s opioidy a pro stanovení účinné dávky je naprosto nezbytné, aby byli pacienti během titrace pod pečlivým lékařským dohledem.

Je důležité, aby se stabilizovala léčba dlouhodobě působícími opioidy používaná k léčbě perzistentní bolesti pacienta dříve, než bude zahájena terapie přípravkem Vellofent, a aby léčba dlouhodobě působícími opioidy byla zachována i při léčbě přípravkem Vellofent.

Tak, jako u všech opioidů, i zde existuje riziko klinicky významné respirační deprese v souvislosti s užíváním fentanylu. Zvláštní pozornosti je zapotřebí při titraci přípravku Vellofent u pacientů s nezávažným chronickým obstrukčním plicním onemocněním nebo jinými zdravotními obtížemi, které je predisponují k respirační depresi, protože i normální terapeutické dávky přípravku Vellofent mohou dále snižovat respirační úsilí až do bodu respiračního selhání.

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Vellofent má být podáván s extrémní opatrností pacientům, kteří mohou být extrémně citliví na intrakraniální účinky retence CO₂, jako jsou pacienti s prokazatelně zvýšeným intrakraniálním tlakem nebo s poruchou vědomí. U pacientů s poraněním hlavy mohou opioidy zastírat klinický průběh a mají se používat pouze tehdy, je-li to klinicky oprávněné.

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku fentanylu vzít v úvahu možnost hyperalgie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávek fentanylu, ukončení léčby fentanylem nebo přehodnocení léčby.

Srdeční onemocnění

Fentanyl může způsobit bradykardii. Fentanyl má být používán s opatrností u pacientů s předchozími nebo stávajícími bradyarytmiemi.

Dále Vellofent má být podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin. Vliv poruchy funkce jater a ledvin na farmakokinetiku léčivého přípravku nebyl hodnocen, avšak při intravenózním podání se ukázalo, že se clearance fentanylu u poruchy funkce jater a ledvin kvůli změnám v metabolické clearance a plazmatických proteinech změnila. Po podání přípravku Vellofent může porucha funkce jater a ledvin zvýšit biologickou dostupnost požitého fentanylu a snížit jeho systémovou clearance, což by mohlo vést ke zvýšení a prodloužení účinku opioidů. Proto je zapotřebí zvláštní opatrnost během titrace u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin.

Podávání pacientům s hypovolémií a hypotenzí má být pečlivě zváženo.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Vellofent a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Vellofent současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Opatrnost se doporučuje při současném podávání přípravku Vellofent s léčivými přípravky, které ovlivňují serotoninergní neurotransmitterové systémy.

K vývoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu může dojít při současném užití se serotoninergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a s léčivými přípravky, které narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy [IMAO]). K tomu může dojít v rámci doporučeného dávkování.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardie, kolísání krevního tlaku, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, porucha koordinace, rigidita), a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzea, zvracení, průjem).

V případě podezření na serotoninový syndrom je nutno ukončit léčbu přípravkem Vellofent.

Přípravek Vellofent nebyl studován u pacientů s poraněním ústní dutiny nebo mukozitidou. U těchto pacientů může vzniknout riziko zvýšené systémové expozice léčivu, a proto je doporučena zvláštní pozornost při titraci dávky.

Porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je například fentanyl, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Je známo, že se po léčebném používání opioidů vyskytla iatrogenní závislost.

Opakované používání přípravku Vellofent může vést k poruše z užívání opioidů (Opioid Use Disorder, OUD). Zneužití nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Vellofent může mít za následek předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientů s poruchou z užívání návykové látky (včetně poruchy z užívání alkoholu) v osobní nebo rodinné (rodiče nebo sourozenci) anamnéze, u stávajících uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví (např. velká deprese, úzkost a poruchy osobnosti) v osobní anamnéze.

U pacientů bude zapotřebí sledovat příznaky snahy o získání další dávky léku (např. příliš časně požadavky na předpis dalšího balení). Toto sledování má zahrnovat kontrolu souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů vykazujících známky a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na problematiku závislosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Vellofent je kontraindikován u pacientů, kteří užívají nebo během posledních 14 dnů užívali inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), protože byla hlášena závažná a nepředvídatelná potenciace opioidních analgetik inhibitory MAO.

Fentanyl je metabolizován isoenzymem CYP3A4 v játrech a střevní sliznici. Inhibitory CYP3A4 jako jsou:

- makrolidová antibiotika (např. erythromycin, klarithromycin, telithromycin),
- azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol),
- některé inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir),
- blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem nebo verapamil),
- antiemetika (např. aprepitant nebo dronabinol),
- antidepresiva (např. fluoxetin),
- antacida (např. cimetidin)

nebo alkohol, mohou zvýšit biologickou dostupnost požitého fentanylu a mohou snížit jeho systémovou clearance, což může vést k zesílení či prodloužení opioidních účinků a k potenciálně fatální respirační depresi. Podobné účinky mohou být pozorovány po souběžné konzumaci

grapefruitové šťávy, která je známým inhibítor CYP3A4. Je tedy nutná opatrnost při podávání fentanylu současně s inhibitory CYP3A4. Pacienti léčení přípravkem Vellofent, kteří zahajují léčbu nebo se jim zvyšuje dávka inhibitorů CYP3A4, mají být dlouhodobě pečlivě sledováni z hlediska projevů toxicity opioidů.

Souběžné použití přípravku Vellofent se silnými induktory CYP3A4, jako jsou:

- barbituráty a jiná sedativa (např. fenobarbital),
- antiepileptika (např. karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin),
- některá antivirotika (např. efavirenz, nevirapin),
- antiflogistika či imunosupresiva (např. glukokortikoidy),
- antidiabetika (např. pioglitazon),
- antibiotika k léčbě tuberkulózy (např. rifabutin, rifampicin),
- psychotropní látky (např. modafinil),
- antidepresiva (např. třezalka tečkovaná),

může vést ke snížení plazmatických koncentrací fentanylu, což může snížit účinnost přípravku Vellofent. Pacienti léčení přípravkem Vellofent, kteří ukončili léčbu nebo jim byla snížena dávka induktorů CYP3A4, mají být sledováni z hlediska projevů zvýšeného účinku přípravku Vellofent či jeho toxicity a dávka přípravku Vellofent má být adekvátně upravena.

Souběžné používání jiných látek tlumících centrální nervový systém včetně jiných opioidů, sedativ nebo hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, myorelaxancií, sedativních antihistaminik, alkoholu a gabapentinoïdů (gabapentin a pregabalin) může stupňovat depresivní účinky.

Není doporučeno současné užívání parciálních opioidních agonistů/antagonistů (např. buprenorfinu, nalbufinu, pentazocinu). Mají vysokou afinitu k opioidním receptorům s relativně nízkou vlastní aktivitou, a proto působí zčásti antagonisticky proti analgetickému účinku fentanylu a u pacientů se závislostí na opioidech mohou navozovat příznaky z vysazení.

Serotoninergní léky

Současné podávání fentanylu se serotoninergní látkou, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitor monoaminoxidázy (MAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav.

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících natrium-oxybát a fentanyl je kontraindikováno (viz bod 4.3). Léčba natrium-oxybátem má být přerušena před začátkem léčby Vellofentem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití fentanylu u těhotných žen nejsou k dispozici příslušné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Vellofent nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Po dlouhodobém podávání může fentanyl způsobovat abstinenční příznaky u novorozenců.

Nedoporučuje se podávat fentanyl na začátku porodu a během něj (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentou a může u plodu nebo u novorozence vyvolat respirační depresi. Pokud je přípravek Vellofent podáván, má být pro dítě snadno dostupné antidotum.

Kojení

Fentanyl přechází do mateřského mléka a u kojeného dítěte může působit sedativně nebo vyvolat respirační deprese. Kojící ženy nemají fentanyl užívat a kojení se má znovu zahájit nejdříve za 5 dní po posledním podání fentanylu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Opioidní analgetika však zhoršují mentální a/nebo fyzickou schopnost požadovanou pro provádění potenciálně nebezpečných úkolů (např. řízení vozidla nebo obsluha stroje). Pacienti mají být poučeni, aby při užívání přípravku Vellofent neřídili a neobsluhovali stroje, pokud budou cítit ospalost, závratě či poruchy zraku a také, aby neřídili či neobsluhovali stroje, dokud nebudou vědět, jak na léčbu reagují.

4.8 Nežádoucí účinky

U přípravku Vellofent lze očekávat typické nežádoucí účinky opioidů. S pokračujícím užíváním léčivého přípravku jejich intenzita často klesá či mizí s tím, jak je pacient titrován na nejvhodnější dávku. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou však respirační deprese (potenciálně vedoucí k apnoe a respirační zástavě), oběhová deprese, hypotenze a šok, a tedy všichni pacienti mají být pečlivě sledováni.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly nauzea, zvracení, zácpa, bolest hlavy, somnolence/únava a závrať.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání přípravku Vellofent a/nebo dalších přípravků obsahujících fentanyl během klinických studií a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh.

Vzhledem k souběžné léčbě s opiody během klinických studií a v klinické praxi není možné definitivně oddělit účinky samotného fentanylu.

Níže jmenované nežádoucí účinky jsou uvedeny dle terminologie MedDRA podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu (frekvence výskytu je definována jako: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, velmi vzácné $< 1/10\ 000$, není známo - z dostupných údajů nelze určit):

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy			anorexie	
Psychiatrické poruchy		zmatenost, úzkost, halucinace, abnormální myšlení	abnormální sny, depersonalizace, deprese, emocionální labilita, euforie	nespavost, závislost na léku (návyk), zneužití léku, delirium
Poruchy nervového systému	somnolence, sedace, závratě	ztráta vědomí, vertigo, bolest hlavy, myoklonus, změny chuti	kóma, konvulze, parestezie (včetně hyperestezie/cirkumorální parestezie), porucha chůze/porucha koordinace	
Poruchy oka			porucha vidění (rozmazané, dvojité vidění)	
Cévní poruchy		hypotenze		zrudnutí a návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe, respirační deprese	

Gastrointestinální poruchy	nauzea, zácpa	zvracení, sucho v ústech, bolest břicha, dyspepsie,	ileus, flatulence, břišní distenze, zubní kazы	vypadávání zubů, ústup dásní, průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus, pocení	vyrážka	
Poruchy ledvin a močových cest			zadržování moči	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie	malátnost	únava, periferní edém, pyrexie, syndrom z vysazení*, abstinenční syndrom u novorozenců
Poranění, otravy a procedurální komplikace		náhodná poranění (například pád)		

* u trans mukózního fentanylu byly pozorovány příznaky z vysazení opioidů jako nauzea, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předpokládá se, že příznaky předávkování fentanylem budou svojí povahou podobné příznakům intravenózně podávaného fentanylu a jiných opioidů a jsou zesílenými farmakologickými účinky. Nejzávažnějšími a nejvýznamnějšími účinky jsou změna mentálního stavu, ztráta vědomí, kóma, kardiopulmonální zástava, respirační deprese, respirační tíseň a respirační selhání s fatálním zakončením. V případě předávkování fentanylem byly pozorovány případy Cheyneova-Stokesova dýchání, zejména u pacientů se srdečním selháním v anamnéze.

Bezprostřední léčba předávkování opioidy zahrnuje vyjmutí přípravku Vellofent z ústní dutiny, pokud je stále ještě v ústech, zajištění dýchacích cest pacienta, fyzickou a verbální stimulaci pacienta, zhodnocení úrovně vědomí, stavu ventilace a oběhu a asistovanou ventilaci (podporu dýchání), je-li to nutné.

K léčbě předávkování (náhodné požití) u osoby dříve neléčené opioidy je nutné získat intravenózní přístup a podávat podle klinické indikace naloxon nebo jiné antagonisty opioidů. Doba trvání respirační deprese po předávkování může být delší než účinky působení antagonisty opioidů (např. poločas naloxonu se pohybuje v rozmezí 30 až 81 minut) a může být nezbytné opakované podání. Podrobnosti o takovém použití naleznete v Souhrnu údajů o přípravku příslušného antagonisty opioidů.

K léčbě předávkování u pacientů udržovaných na opioidech je zapotřebí získat intravenózní přístup. V některých případech může být zaručeným způsobem léčby uvážlivé používání naloxonu nebo jiného antagonisty opioidů, ale je to spojeno s rizikem vyvolání akutního abstinenčního syndromu.

Pokud se objeví závažná nebo přetrvávající hypotenze, má být zvážena hypovolémie a zajištěn přívod parenterálních tekutin v přiměřeném množství.

Při použití fentanylu či jiných opioidů byla hlášena svalová ztuhlost narušující respiraci. V tomto případě může být nutná endotracheální intubace, asistovaná ventilace, podání antagonistů opioidů a také podání myorelaxancií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: deriváty fenylypiperidinu.

ATC kód: N02AB03.

Mechanismus účinku

Fentanyl je opioidní analgetikum, které převážně interaguje s opioidním μ -receptorem.

Farmakodynamické účinky

Primárními terapeutickými účinky fentanylu jsou analgezie a sedace. Sekundárními farmakologickými účinky jsou respirační deprese, bradykardie, hypotermie, zácpa, mióza, fyzická závislost a euforie.

Analgetické účinky fentanylu souvisí s jeho hladinou v plazmě. Obecně lze říci, že účinné koncentrace a koncentrace, kdy se projevuje toxicita, se zvyšují se zvyšující se tolerancí na opioidy. Rychlost vzniku tolerance je u jednotlivců široce variabilní. Proto mají být dávky přípravku Vellofent individuálně titrovány, aby byl dosažen žádaný efekt (viz bod 4.2).

Všichni agonisté opioidního μ -receptoru, včetně fentanylu, vyvolávají respirační depresi závislou na dávce. Riziko respirační deprese je nižší u pacientů podstupujících chronickou terapii opioidy, protože se u nich vyvine tolerance vůči respirační depresi.

Ačkoli opioidy obecně zvyšují tonus hladkého svalstva močových cest, celkový účinek může být různý, v některých případech vyvolává nucení na močení, jindy zase problémy s močením.

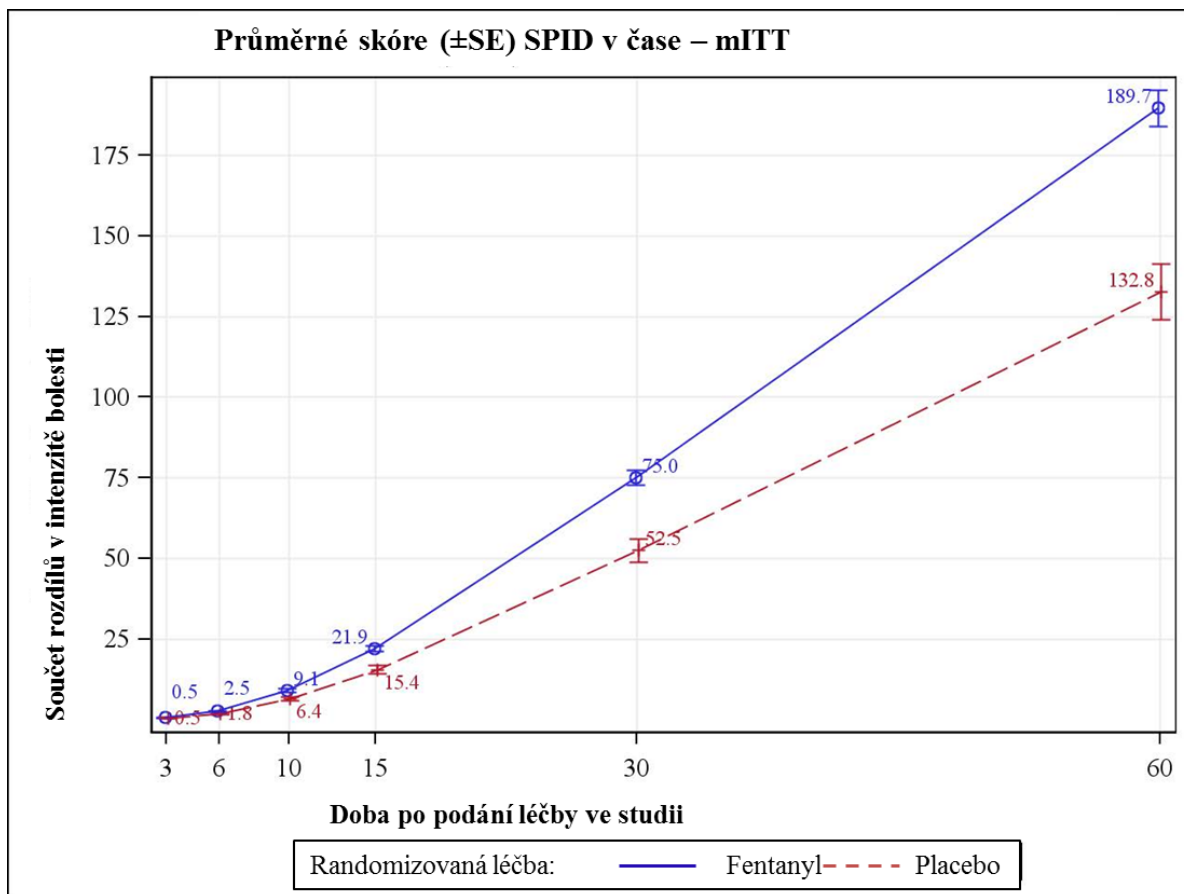
Opioidy zvyšují tonus a snižují hnací kontrakce gastrointestinálního hladkého svalstva, což vede k prodloužení doby průchodu gastrointestinálním traktem a může to být příčinou konstipčního účinku fentanylu.

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo reprodukční osu. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

Klinická účinnost a bezpečnost

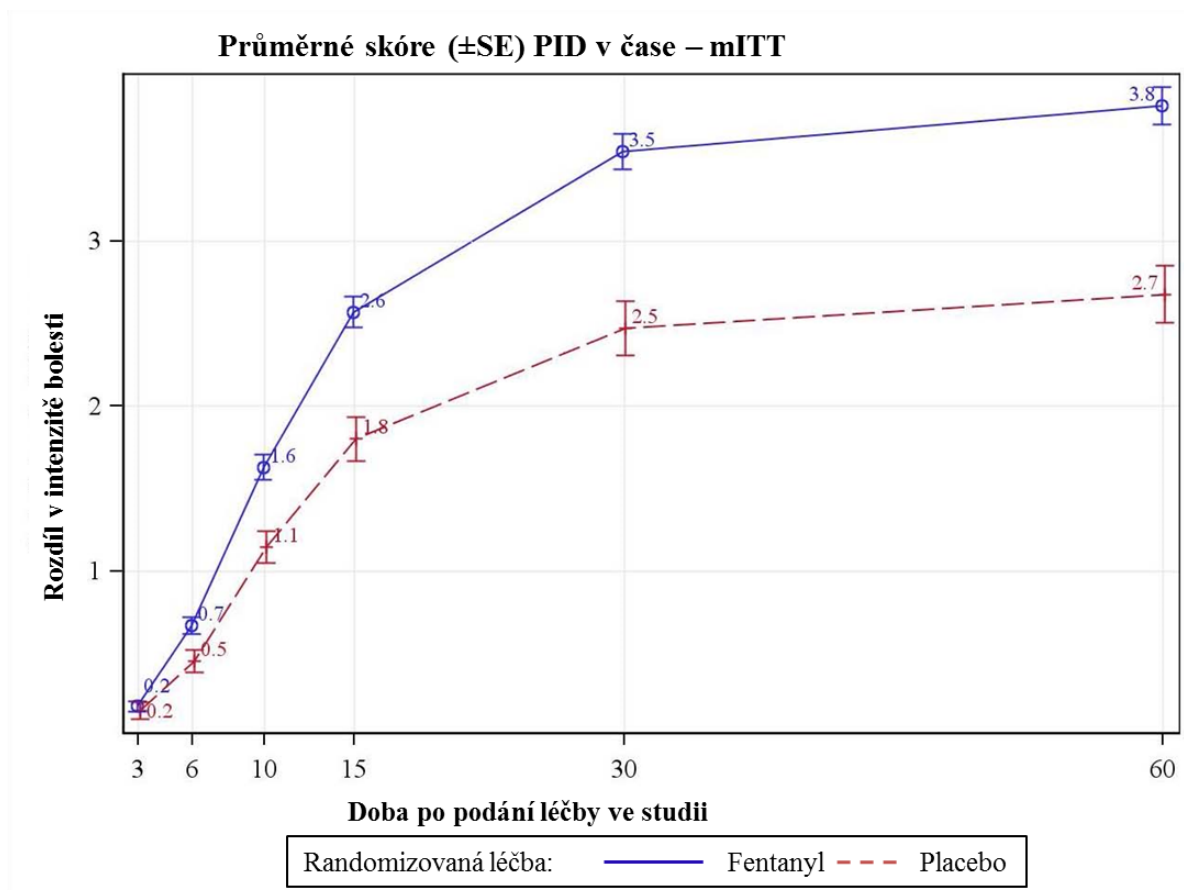
Účinnost a bezpečnost přípravku Vellofent byla hodnocena ve dvojitě zaslepené randomizované, placebem kontrolované zkřížené studii u 91 dospělých onkologických pacientů léčených opioidy s 1–4 epizodami průlomové bolesti (BTP - breakthrough pain) za den. Primárním cílem (endpoint) byl součet rozdílů v intenzitě bolesti 30 minut po podání dávky (SPID30 - sum of pain intensity difference), který byl statisticky významný ve srovnání s placebem ($p < 0,0001$).

Součet rozdílů v intenzitě bolesti od 6 minut po podání dávky až do 60 minut byl také významný ve srovnání s placebem ($p = 0,02$ po 6 minutách a $p < 0,0001$ po 60 minutách) (viz obrázek níže).



Vyšší účinnost přípravku Vellofent oproti placebo podpořily výsledky sekundárních endpointů:

- průměrný rozdíl v intenzitě bolesti (PID – pain intensity difference) byl významně vyšší u BTP epizod léčených fentanylem ve srovnání s epizodami léčenými placebem v době od 6 minut po podání dávky až do 60 minut ($p = 0,003$ a $p < 0,0001$) (viz obrázek níže),



- průměrná úleva od bolesti (PR – pain relief) byla významně vyšší u BTP epizod léčených fentanylem ve srovnání s epizodami léčenými placebem od 6 minut po podání dávky až do 60 minut ($p = 0,002$ a $p < 0,0001$),
- epizody BTP léčené přípravkem Vellofent si vyžádaly užití záchranné léčby významně méně často než epizody léčené placebem,
- bylo hlášeno významné zlepšení ve skóre bolesti ($\geq 33\%$ a $\geq 50\%$ snížení) u BTP léčené přípravkem Vellofent po 15 a 30 minutách.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fentanyl je vysoce lipofilní a může se velmi rychle absorbovat ústní sliznicí a pomaleji konvenční gastrointestinální cestou. Perorálně podaný fentanyl podléhá ve velké míře metabolismu prvního průchodu játry a střevnímu metabolismu a jeho metabolity se nepodílejí na terapeutickém účinku fentanylu.

Přípravek Vellofent je vyroben za použití technologie, která umožňuje rychlé uvolňování fentanylu a zvyšuje rychlost a míru vstřebávání fentanylu mukózou dutiny ústní. Absolutní biologická dostupnost přípravku Vellofent nebyla stanovena, ale odhaduje se na asi 70 %.

Absorpce

Střední maximální plazmatické koncentrace se pohybují v rozmezí 360 až 2 070 pg/ml (po podání 133 – 800 μ g) a jsou dosaženy během 50 až 90 minut.

Distribuce

Fentanyl je vysoce lipofilní a je dobře distribuován mimo vaskulární systém s velkým zdánlivým distribučním objemem. Po sublingválním podání přípravku Vellofent je fentanyl rychle distribuován

do stavu rovnováhy fentanylu mezi plazmou a vysoce perfundovanými tkáněmi (mozek, srdce a plíce). Následně je fentanyl redistribuován do hlubších tkání (svaly a tuk) a do plazmy. Vazba fentanylu na plazmatické proteiny činí 80 až 85 %. Hlavním vazebným proteinem je alfa-1-kyselý glykoprotein, ale do určité míry přispívají jak albumin, tak lipoproteiny. S acidózou roste volná frakce fentanylu.

Biotransformace a eliminace

Fentanyl je metabolizován v játrech a ve střevní sliznici na norfentanyl prostřednictvím cytochromu P450, izoformy CYP3A4. Norfentanyl nebyl ve studiích na zvířatech farmakologicky aktivní. Více než 90 % podané dávky fentanylu je eliminováno biotransformací na N-dealkylované a hydroxylované neaktivní metabolity.

Po intravenózním podání fentanylu je močí bez změny vylučováno méně než 7 % podané dávky a pouze asi 1 % se vylučuje nezměněné stolicí. Metabolity se vylučují hlavně močí, zatímco exkrece stolicí je méně důležitá.

Terminální eliminační fáze fentanylu je výsledkem redistribuce mezi plazmou a hlubokými tkáněmi. Po podání přípravku Vellofent je terminální eliminační poločas asi 12 hodin.

Linearita/nelinearita

Byla prokázána proporcionalita dávky od 133 mikrogramů do 800 mikrogramů.

Porucha funkce ledvin/jater

Porucha funkce jater nebo ledvin může vést ke zvýšení sérových koncentrací. Starší, kachektičtí nebo celkově oslabení pacienti mohou mít nižší clearance fentanylu, což může prodloužit terminální poločas léčivé látky (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie embryo-fetální vývojové toxicity provedené na potkanech a králících nezjistily žádné malformace či vývojové odchylky způsobené látkou podávanou v období organogeneze.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů byl při vysokých dávkách (300 µg/kg/den, s.c.) pozorován účinek zprostředkovaný samcem, který je konzistentní se sedativními účinky fentanylu ve studiích na zvířatech.

Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byla míra přežití potomstva signifikantně snížena při dávkách, které vedly k závažné toxicitě pro matku. Dalšími nálezy u mláďat F1 generace při dávkách toxických pro matku byly opožděný fyzický vývoj a opožděný vývoj sensorických funkcí, reflexů a chování. Tyto účinky by mohly představovat buď nepřímé účinky změny mateřské péče a/nebo snížené míry kojení nebo přímý účinek fentanylu na mláďata.

Studie karcinogenity (26týdenní dermální alternativní biologické zkoušky na Tg.AC transgenních myších; dvouletá studie subkutánní karcinogenity u potkanů) s fentanylem neodhalily žádné nálezy svědčící o onkogenním potenciálu. Hodnocení snímků mozku ze studie karcinogenity u potkanů odhalilo mozkové léze u zvířat, kterým byly podávány vysoké dávky fentanylu-citrátu. Význam těchto nálezů pro člověka není známý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Mikrokrystalická celulóza
Hydrogenfosforečnan sodný
Hypromelosa
Makrogol
Magnesium-stearát
Maltodextrin

Oxid titaničitý (E171)
Triacetin
Inkoust potisku – černý inkoust [šelak, černý oxid železitý (E172)]

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Odlupovací dětský bezpečnostní blistr:

- Polyamid-Al-PVC/Al blistr, krabička
- Polyamid-Al-PVC/Al-PET blistr, krabička

Velikost balení: 3, 4, 15 nebo 30 sublingválních tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tabletu je třeba z blistru opatrně vyjmout po odloupení vrchní části fólie dle značení. Tableta se nemá skrz fólii protlačovat.

Sublingvální tablety obsahující léčivou látku se nesmí vyhazovat do domácího odpadu.

Odpad musí být bezpečně zlikvidován. Pacienti/pečovatelé mají být poučeni, že veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Vellofent 133 mikrogramů: 65/124/13-C
Vellofent 267 mikrogramů: 65/125/13-C
Vellofent 400 mikrogramů: 65/126/13-C
Vellofent 533 mikrogramů: 65/127/13-C
Vellofent 800 mikrogramů: 65/128/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 4. 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 23. 2. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 5. 2022