



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων
Πληροφορίες: Α.ΜΙΣΚΗ
Τηλέφωνο: 213-2040000

ΚΩΔΙΚΟΣ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: 2999801, 02, 03, 04, 05, 06
ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 260 /05-01-2024

Α Π Ο Φ Α Σ Η

T

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ VELLOFENT

(Δραστική ουσία: FENTANYL CITRATE)

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του αρθ. 43 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3α/Γ.Π. 32221/2013 (ΦΕΚ Β' 1049/29-4-2013) «Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση»,
β) Την υπ' αριθμ. 40514 / 14-6-2010 Εγκύκλιο / Απόφαση του ΕΟΦ
γ) Την Απόφαση Προέδρου Αύξ. Αριθμός: ΘΑ-16 /Πίνακας 12ος /27-11-2023
- Αριθμοί Αμοιβαίας Διαδικασίας:**
SE/H/1177/01-06/IB/028, Τροποποίηση Τύπου IB
SE/H/1177/01-06/P/001, Τροποποίηση Του άρθρου 61(3)
SE/H/1177/01-06/P/002, Τροποποίηση Του άρθρου 61(3)
SE/H/1177/01-06/IB/034, Τροποποίηση Τύπου IB

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

Τροποποιούμε την άδεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος **VELLOFENT**, Υπογλώσσιο δισκίο 67μg/TAB, 133μg/TAB, 267μg/TAB, 400μg/TAB, 533μg/TAB, 800μg/TAB, ως προς τα εγκεκριμένα στοιχεία αυτού και συγκεκριμένα ως προς την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη και την Επισήμανση, τα οποία επισυνάπτονται στην παρούσα απόφαση.

Κατά τα λοιπά ισχύει η σχετική απόφαση της άδειας κυκλοφορίας αυτού.

Αποδέκτης:

ΕΤ/ ANGELINI PHARMA HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
ΑΝΩΝΥΜΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ & ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Δ.Τ. ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE
Τάκη Καβαλιεράτου 7
145 64, Κηφισιά
Αττική

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ/ΕΟΦ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΜΑΝΩΛΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
(Α.Μ 01/2024)



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΑ ΜΑΡΟΥΔΑ





ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VELLOFENT 67 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία
VELLOFENT 133 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία
VELLOFENT 267 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία
VELLOFENT 400 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία
VELLOFENT 533 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία
VELLOFENT 800 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

VELLOFENT 67 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το κάθε δισκίο περιέχει 110 μικρογραμμάρια fentanyl citrate, που αντιστοιχεί σε 67 μικρογραμμάρια fentanyl.

VELLOFENT 133 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το κάθε δισκίο περιέχει 210 μικρογραμμάρια κιτρικής φαιντανύλης, που αντιστοιχεί σε 133 μικρογραμμάρια φαιντανύλης.

VELLOFENT 267 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το κάθε δισκίο περιέχει 420 μικρογραμμάρια κιτρικής φαιντανύλης, που αντιστοιχεί σε 267 μικρογραμμάρια φαιντανύλης.

VELLOFENT 400 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το κάθε δισκίο περιέχει 630 μικρογραμμάρια κιτρικής φαιντανύλης, που αντιστοιχεί σε 400 μικρογραμμάρια φαιντανύλης.

VELLOFENT 533 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το κάθε δισκίο περιέχει 840 μικρογραμμάρια κιτρικής φαιντανύλης, που αντιστοιχεί σε 533 μικρογραμμάρια φαιντανύλης.

VELLOFENT 800 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το κάθε δισκίο περιέχει 1260 μικρογραμμάρια κιτρικής φαιντανύλης, που αντιστοιχεί σε 800 μικρογραμμάρια φαιντανύλης.

Εκδοχο με γνωστή επίδραση:

Το κάθε δισκίο περιέχει 0,651 mg νάτριο.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υπογλώσσιο δισκίο

VELLOFENT 67 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το φάρμακο αυτό παρέχεται στη μορφή λευκών, κυρτών, τριγωνικών δισκίων, ύψους 5.6 mm, με τυπωμένο το '0' με μαύρο χρώμα στη μια πλευρά.

VELLOFENT 133 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το φάρμακο αυτό παρέχεται στη μορφή λευκών, κυρτών, τριγωνικών δισκίων, ύψους 5.6 mm, με τυπωμένο το '1' με μαύρο χρώμα στη μια πλευρά.

VELLOFENT 267 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το φάρμακο αυτό παρέχεται στη μορφή λευκών, κυρτών, τριγωνικών δισκίων, ύψους 5.6 mm, με τυπωμένο το '2' με μαύρο χρώμα στη μια πλευρά.

VELLOFENT 400 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το φάρμακο αυτό παρέχεται στη μορφή λευκών, κυρτών, τριγωνικών δισκίων, ύψους 5.6 mm, με τυπωμένο το '4' με μαύρο χρώμα στη μια πλευρά.

VELLOFENT 533 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το φάρμακο αυτό παρέχεται στη μορφή λευκών, κυρτών, τριγωνικών δισκίων, ύψους 5.6 mm, με τυπωμένο το '5' με μαύρο χρώμα στη μια πλευρά.

VELLOFENT 800 μικρογραμμάρια, υπογλώσσια δισκία:

Το φάρμακο αυτό παρέχεται στη μορφή λευκών, κυρτών, τριγωνικών δισκίων, ύψους 5.6 mm, με τυπωμένο το '8' με μαύρο χρώμα στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VELLOFENT ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου (breakthrough pain, BTP) σε ενήλικες με καρκίνο, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή για χρόνιο καρκινικό πόνο. Ο BTP είναι μια παροδική παρόξυνση πόνου που συμβαίνει σε έναν κατά τα άλλα ελεγχόμενο επίμονο πόνο.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με απιοειδή είναι εκείνοι οι οποίοι παίρνουν τουλάχιστον 60 mg από του στόματος χορηγούμενης μορφίνης ημερησίως, τουλάχιστον 25 μικρογραμμάρια διαδερμικής φαιντανύλης ανά ώρα, τουλάχιστον 30 mg οξυκωδόνης ημερησίως, τουλάχιστον 8 mg από του στόματος χορηγούμενης υδρομορφόνης ημερησίως ή μια ισο-αναλγητική δόση ενός άλλου οπιοειδούς για μια εβδομάδα ή μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να διατηρείται υπό την καθοδήγηση ενός ιατρού πεπειραμένου στη διαχείριση θεραπείας με οπιοειδή σε ασθενείς με καρκίνο. Οι γιατροί πρέπει να έχουν υπόψη το ενδεχόμενο κατάχρησης της φαιντανύλης. Πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην χρησιμοποιούν δύο διαφορετικά σκευάσματα φαιντανύλης ταυτοχρόνως για τη θεραπεία του παροξυσμικού πόνου, και να πετούν κάθε προϊόν φαιντανύλης που έχει συνταγογραφηθεί για BTP όταν αλλάζουν σε VELLOFENT. Ο αριθμός των περιεκτικοτήτων των δισκίων που είναι διαθέσιμα στους ασθενείς ανά πάσα στιγμή πρέπει να ελαχιστοποιείται προκειμένου να αποφευχθεί σύγχυση και ενδεχόμενη υπερδοσολογία.

Σε περίπτωση απουσίας επαρκούς ελέγχου του πόνου, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα υπεραλγησίας, ανοχής και εξέλιξης της υποκείμενης νόσου (βλ. παράγραφο 4,4)

Τιτλοποίηση της δόσης

Πριν την τιτλοποίηση του VELLOFENT, θεωρείται ότι ο προϋπάρχων εμμένων πόνος ελέγχεται ήδη χάρη στη θεραπεία με οπιοειδή και ότι γενικά δεν παρατηρούνται περισσότερα από 4 επεισώδια παροξυσμικού πόνου την ημέρα.

Σκοπός της τιτλοποίησης της δόσης είναι να προσδιορισθεί η βέλτιστη δόση συντήρησης για την συνεχή αντιμετώπιση των επεισοδίων παροξυσμικού πόνου. Η βέλτιστη αυτή δόση αναμένεται να παρέχει επαρκή αναλγησία με αποδεκτό επίπεδο ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Η βέλτιστη δόση του VELLOFENT θα προσδιορισθεί με ανοδική τιτλοποίηση, η οποία γίνεται σε εξατομικευμένη βάση. Υπάρχουν αρκετές δόσεις διαθέσιμες προς χρήση κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης. Η αρχική δόση του VELLOFENT, που χρησιμοποιείται πρέπει να είναι 133 μικρογραμμάρια, με ανοδική τιτλοποίηση, όπως απαιτείται μέσω του εύρους των διαθέσιμων περιεκτικοτήτων.



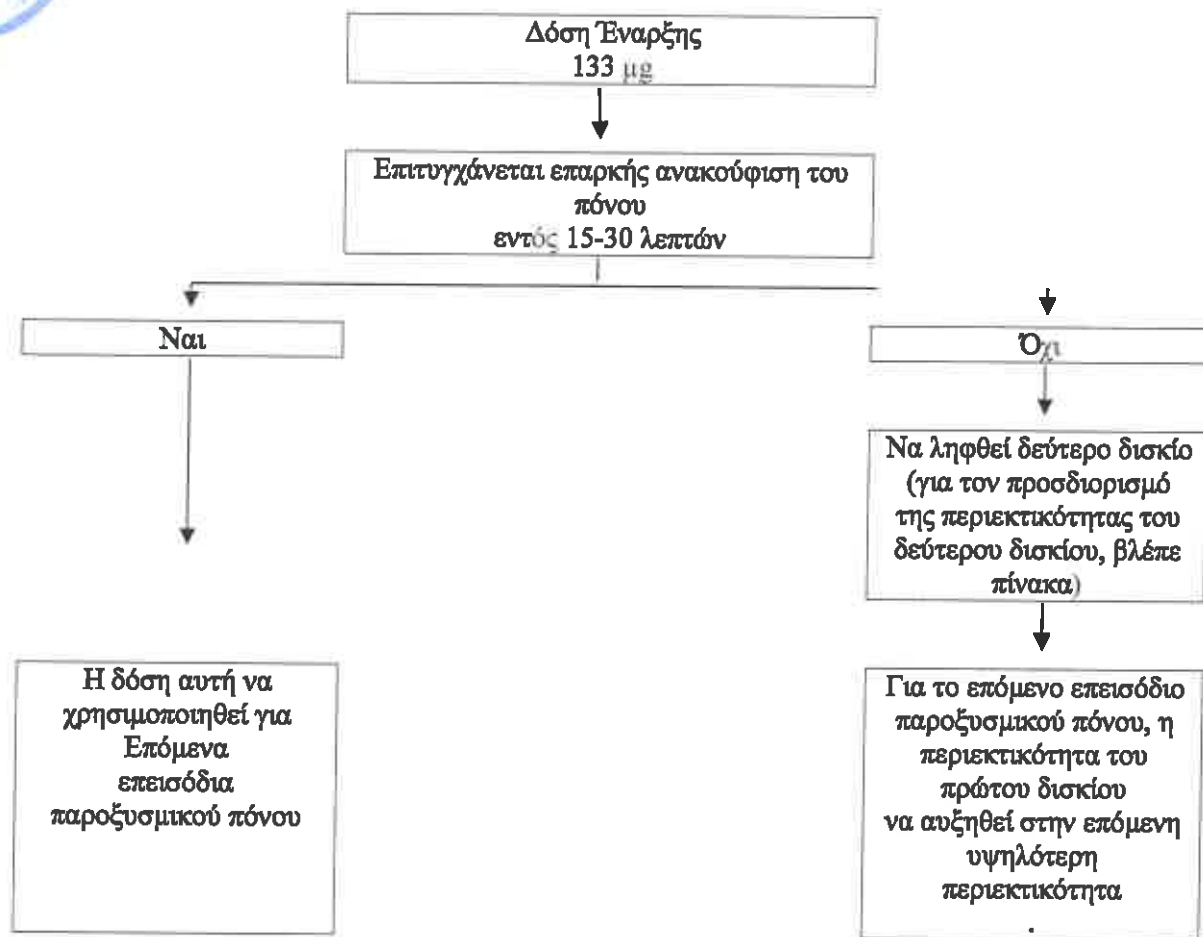
Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι να επιτευχθεί η βέλτιστη δόση.

Η μετάβαση από άλλα προϊόντα, που περιέχουν φαιντανύλη στο VELLOFENT δεν πρέπει να γίνεται κατ' αναλογία 1:1, εξαιτίας των διαφορετικών προφίλ απορρόφησης. Εάν οι ασθενείς μεταβούν στο VELLOFENT από άλλο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο περιέχει φαιντανύλη, απαιτείται νέα τιτλοποίηση της δόσης με το VELLOFENT.

Για την τιτλοποίηση συνιστάται το παρακάτω δοσολογικό σχήμα, αν και, σε κάθε περίπτωση, ο ιατρός πρέπει να λάβει υπόψη την κλινική ανάγκη, την ηλικία και τα συνυπάρχοντα νοσήματα του ασθενούς.

Σε όλους τους ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με ένα εφάπαξ υπογλώσσιο δισκίο 133 μικρογραμμαρίων. Εάν δεν επιτευχθεί επαρκής αναλγησία εντός 15-30 λεπτών από τη χορήγηση ενός εφάπαξ δισκίου, μπορεί να χορηγηθεί επιπλέον (δεύτερο) δισκίο 133 μικρογραμμαρίων. Εάν για την αντιμετώπιση του επεισοδίου παροξυσμικού πόνου απαιτηθούν περισσότερες από μία δοσολογικές μονάδες, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης στην επόμενη υψηλότερη περιεκτικότητα (Ανατρέξατε στην παρακάτω εικόνα). Η κλιμάκωση της δόσης πρέπει να συνεχισθεί βαθμιαία μέχρις ότου επιτευχθεί επαρκής αναλγησία. Η περιεκτικότητα της δόσης για το συμπληρωματικό (δεύτερο) δισκίο πρέπει να αυξηθεί από τα 133 στα 267 μικρογραμμαρία σε δόσεις των 533 μικρογραμμαρίων. Αυτό παρατίθεται στο παρακάτω σχήμα. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης, δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερα από δύο (2) δισκία για ένα επεισόδιο παροξυσμικού πόνου.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ VELLOFENT



Περιεκτικότητα (μικρογραμμάρια) του πρώτου δισκίου ανά επεισόδιο παροξυσμικού πόνου	Περιεκτικότητα (μικρογραμμάρια) του συμπληρωματικού (δεύτερου) δισκίου, που θα ληφθεί 15-30 λεπτά μετά το πρώτο δισκίο, εάν απαιτείται
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

Εάν επιτευχθεί επαρκής αναλγησία με την υψηλότερη δόση, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούνται μη αποδεκτές, μπορεί να χορηγηθεί ενδιάμεση δόση (χρησιμοποιώντας το δισκίο των 67 μικρογραμμαρίων ή των 133 μικρογραμμαρίων).

Δόσεις που υπερβαίνουν τα 800 μικρογραμμάρια δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που σχετίζονται με τα οπιοειδή και να προσδιορισθεί η κατάλληλη δόση, είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά από επαγγελματίες υγείας κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης.

Θεραπεία συντήρησης

Αφού προσδιορισθεί η αποτελεσματική δόση κατά την τιτλοποίηση, η οποία μπορεί να υπερβαίνει το ένα δισκίο, οι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν τη λήψη αυτής της δόσης και να περιορίσουν την λήψη στο μέγιστο των τεσσάρων δόσεων VELLOFENT την ημέρα.

Αναπροσαρμογή της δόσης

Εάν η ανταπόκριση (αναλγησία ή ανεπιθύμητες αντιδράσεις) στην τιτλοποιημένη δόση VELLOFENT αλλάξει σημαντικά, μπορεί να πρέπει να προσαρμοσθεί η δόση για να διασφαλισθεί ότι θα εξακολουθήσει να παραμένει στο βέλτιστο επίπεδο.

Εάν παρατηρούνται σταθερά περισσότερα από τέσσερα επεισόδια παροξυσμικού πόνου την ημέρα, η δόση του οπιοειδούς μακράς δράσης, που χρησιμοποιείται για τον επίμονο πόνο πρέπει να επαναξιολογηθεί. Εάν το οπιοειδές μακράς δράσης ή η δόση του οπιοειδούς μακράς δράσης αλλάξει, η δόση του VELLOFENT πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου και να γίνει νέα τιτλοποίηση, όπως απαιτείται για να διασφαλισθεί ότι ο ασθενής θα παίρνει την βέλτιστη δόση.

Είναι καθοριστικής σημασίας οποιαδήποτε επανατιτλοποίηση της δόσης με οποιοδήποτε αναλγητικό να παρακολουθείται από επαγγελματία υγείας.

Διακοπή της θεραπείας

Εάν ο ασθενής δεν εμφανίζει πλέον επεισόδια παροξυσμικού πόνου, η θεραπεία με Vellofent πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Η θεραπεία για τον επίμονο υποστρωματικό πόνο πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τη συνταγογράφηση.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με οπιοειδή, απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς από τον γιατρό με σκοπό τη διαχείριση του κινδύνου εμφάνισης αιφνίδιου συνδρόμου στέρησης.

Χρήση σε ενήλικες ασθενείς

Η τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να γίνει πολύ προσεκτικά και οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία τοξικότητας της φαιντανύλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης του VELLOFENT, οι ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία τοξικότητας της φαιντανύλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, το VELLOFENT δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το VELLOFENT πρέπει να χορηγείται απευθείας στο βαθύτερο σημείο κάτω από τη γλώσσα.

Το VELLOFENT δεν πρέπει να καταπίνεται, αλλά να επιτρέπεται η πλήρης διάλυσή του στην υπογλώσσια κοιλότητα χωρίς να μασάται ή να εισροφείται. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην καταναλώνουν τροφές ή ποτά παρά μόνο μετά την πλήρη αραίωση του δισκίου.

Εάν υπάρχουν ακόμη κατάλοιπα του VELLOFENT 30 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου, πρέπει να καταπωθούν.

Ασθενείς με ξηροστομία, μπορούν να πιουν νερό για να υγρανθεί ο βλεννογόνος της στοματικής κοιλότητας, πριν πάρουν το VELLOFENT.

Για οδηγίες πώς να ανοίξετε το μπλίστερ, βλέπετε στην παράγραφο 6.6

Το δισκίο δεν πρέπει να φυλάσσεται μετά την απομάκρυνσή του από τη συσκευασία μπλίστερ, καθώς μπορεί να έχει επηρεασθεί η ακεραιότητα του δισκίου ενώ υπάρχει και ο κίνδυνος τυχαίας έκθεσης στο φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, με προειδοποιήσεις για χρήση από παιδιά).

Πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να φυλάσσουν το VELLOFENT σε κλειδωμένο χώρο.



4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, που παρατίθενται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή (βλέπε παράγραφο 4.1) βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής.
- Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της μονοαμινο-οξειδάσης (ΜΑΟ) ή εντός 2 εβδομάδων μετά τη διακοπή των αναστολέων της ΜΑΟ.
- Σοβαρή αναπνευστική καταστολή ή σοβαρές αποφρακτικές καταστάσεις πνευμόνων.
- Θεραπεία του οξέος άλγους εκτός του αιφνίδιου άλγους
- Ασθενείς υπό θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξυβικό νάτριο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς και εκείνοι που τους φροντίζουν πρέπει να ενημερώνονται ότι το VELLOFENT περιέχει μια δραστική ουσία σε ποσότητα η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, για ένα παιδί. Πρέπει επομένως να φυλάσσουν όλα τα δισκία σε μέρη που δεν τα φθάνουν και δεν τα βλέπουν τα παιδιά και όσοι δεν είναι ασθενείς.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που σχετίζονται με τα οπιοειδή και να προσδιορισθεί η κατάλληλη δόση, είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά από επαγγελματίες υγείας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τιτλοποίησης.

Είναι σημαντικό η θεραπεία με οπιοειδή μακράς δράσης, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του εμμένου πόνου του ασθενούς να έχει σταθεροποιηθεί προτού ξεκινήσει η θεραπεία με το VELLOFENT και ο ασθενής θα συνεχίσει να λαμβάνει τη θεραπεία με οπιοειδή παρατεταμένης δράσης ενόσω λαμβάνει το VELLOFENT.

Όπως με όλα τα οπιοειδή, υπάρχει κίνδυνος κλινικά σημαντικής αναπνευστικής καταστολής που σχετίζεται με τη χρήση φαιντανύλης. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την τιτλοποίηση του VELLOFENT σε ασθενείς με μη σοβαρή χρόνια αποφρακτική νόσο ή άλλες παθολογικές καταστάσεις, που τους προδιαθέτουν σε αναπνευστική καταστολή, καθώς ακόμη και οι, συνήθως θεραπευτικές, δόσεις του VELLOFENT, μπορεί να μειώσουν την αναπνευστική λειτουργία σε σημείο αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Σχετιζόμενες με τον ύπνο διαταραχές της αναπνοής

Τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν σχετιζόμενες με τον ύπνο διαταραχές της αναπνοής, συμπεριλαμβανομένης της κεντρικής υπνικής άπνοιας (ΚΥΑ) και της σχετιζόμενης με τον ύπνο υποξαιμίας. Η χρήση οπιοειδών αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΥΑ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ΚΥΑ, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της ολικής δόσης οπιοειδών.

Το VELLOFENT πρέπει να χορηγείται μόνο με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στις ενδοκρανιακές επιδράσεις της κατακράτησης του CO₂, όπως εκείνοι με αποδεδειγμένη αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση ή μειωμένη συνείδηση. Τα οπιοειδή μπορεί να σκιάσουν την κλινική πορεία ενός ασθενούς με κάκωση της κεφαλής και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο εάν δικαιολογείται κλινικά.

Όπως ισχύει για άλλα οπιοειδή, σε περίπτωση ανεπαρκούς ελέγχου του πόνου ως απόκρισης σε αυξημένη δόση φαιντανύλης, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα υπεραλγησίας προκαλούμενης από οπιοειδή. Ενδέχεται να ενδείκνυται μείωση της δόσης της φαιντανύλης ή διακοπή της θεραπείας με φαιντανύλη ή αναθεώρηση της θεραπείας.

Καρδιακή νόσος

Η φαιντανύλη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία. Η φαιντανύλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες ή προϋπάρχουσες βραδυαρρυθμίες.

Επιπλέον, το VELLOFENT πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αξιολογηθεί, ωστόσο, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως η κάθαρση της φαιτανύλης έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία λόγω μεταβολών στη μεταβολική κάθαρση και τις πρωτεΐνες πλάσματος. Μετά από τη χορήγηση του VELLOFENT, η διαταραγμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της φαιτανύλης που καταπίνεται και να μειώσει τη συστηματική κάθαρσή της, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες και παρατεταμένες επιδράσεις των οπιοειδών. Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διαδικασία τιτλοποίησης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υποογκαιμία και υπόταση.

Κίνδυνος από την ταυτόχρονη χρήση κατασταλτικών φαρμάκων όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή τα συναφή φάρμακα

Η ταυτόχρονη χρήση του Vellofent και κατασταλτικών φαρμάκων, όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή τα συναφή φάρμακα, μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή, έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας, κώμα και θάνατο. Λόγω αυτών των κινδύνων, η ταυτόχρονη συνταγογράφηση αυτών των κατασταλτικών φαρμάκων θα πρέπει να προορίζεται μόνο για ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατές εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Εάν ληφθεί απόφαση να συνταγογραφηθεί το Vellofent ταυτόχρονα με κατασταλτικά φάρμακα, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και καταστολής. Από την άποψη αυτή, συνιστάται ιδιαίτερα να ενημερώνονται οι ασθενείς και οι φροντιστές τους για αυτά τα συμπτώματα (βλ. Παράγραφο 4.5).

Σεροτονινεργικό Σύνδρομο

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχρήγηση του Vellofent με φάρμακα, που επηρεάζουν τα συστήματα σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης.

Με την ταυτόχρονη χρήση σεροτονινεργικών φαρμάκων όπως οι Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs) και οι Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Νορεπινεφρίνης (SNRIs) και φαρμάκων που επιβαρύνουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης (συμπεριλαμβανομένων των Αναστολέων της Μονοαμινο-Οξειδάσης, [MAOIs]) είναι δυνατόν να παρατηρηθεί απειλητικό για τη ζωή σεροτονινεργικό σύνδρομο. Αυτό μπορεί να παρατηρηθεί στη συνιστώμενη δόση.

Το σεροτονινεργικό σύνδρομο μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγές της ψυχικής κατάστασης (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα), αστάθεια του αυτονόμου (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθής αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. αύξηση ανταναικλαστικών, έλλειψη συντονισμού, δυσκαμψία), και/ή συμπτώματα στο γαστρεντερικό σύστημα (π.χ. ναυτία, έμετος, διάρροια).

Εάν υπάρχει υποψία σεροτονινεργικού συνδρόμου, πρέπει να διακοπεί η αγωγή με το Vellofent.

Το VELLOFENT δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε ασθενείς με πληγές της στοματικής κοιλότητας ή βλεννογονίτιδα. Στους ασθενείς αυτούς, ενδεχομένως να υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συστηματικής έκθεσης στο φάρμακο και, επομένως, απαιτείται επιπλέον προσοχή κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης.

Διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση οπιοειδών όπως η φαιτανύλη μπορεί να αναπτυχθεί ανοχή και σωματική ή/και ψυχολογική εξάρτηση. Ωστόσο, ιατρογενής εθισμός έπεται από θεραπευτική χρήση οπιοειδών είναι γνωστό ότι παρουσιάζεται.

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του Vellofent ενδέχεται να οδηγήσει σε διαταραχή της χρήσης οπιοειδών (ΔΧΟ). Η κατάχρηση ή εκούσια κακή χρήση του Vellofent ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερδοσολογία ή/και στον θάνατο. Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΔΧΟ είναι αυξημένος για ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (γονείς ή αδέρφια) διαταραχής κατάχρησης ουσιών (περιλαμβανομένης της διαταραχής κατάχρησης οινόπνευματος), τρέχοντες χρήστες προϊόντων καπνού ή ασθενείς με προσωπικό ιστορικό

άλλων διαταραχών ψυχικής υγείας (π.χ. μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, άγχος και διαταραχές της προσωπικότητας).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις συμπεριφοράς αναζήτησης ναρκωτικών (π.χ. υπερβολικά πρόωρα αιτήματα συνταγογράφησης). Αυτό περιλαμβάνει τον έλεγχο για ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ψυχοδραστικών φαρμάκων (όπως βενζοδιαζεπίνες). Για ασθενείς με ενδείξεις και συμπτώματα ΔΧΟ, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση συμβουλευτικής με ειδικό σε θέματα εξαρτήσεων.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεuthero νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το VELLOFENT αντενδείκνυται σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν πάρει αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟ) εντός 14 ημερών από τη λήψη του φαρμάκου, καθώς έχει αναφερθεί ότι οι αναστολείς της ΜΑΟ προκαλούν σοβαρή και μη προβλέψιμη ενίσχυση της δράσης των οπιοειδών αναλγητικών.

Η φαιντανύλη μεταβολίζεται από το ισοένζυμο του CYP3A4 στο ήπαρ και τον εντερικό βλεννογόνο. Οι αναστολείς του CYP3A4, όπως τα

- αντιβιοτικά μακρολίδης (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη),
- αντιμυκητιασικά αζόλης (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη και φλουκοναζόλη),
- ορισμένοι αναστολείς πρωτεασών (π.χ. ριτοναβίρη, ιντιναβίρη, νελφίναβίρη, σακίναβίρη),
- αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη),
- αντιεμετικά (π.χ. απρεπιτάντη ή δροναμπενδόλη),
- αντικαταθλιπτικά (π.χ. φλουοξετίνη),
- αντιόξινα (π.χ. σιμετιδίνη)

ή αλκοόλ, επειδή μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της καταπινόμενης φαιντανύλης και επίσης να μειώσουν τη συστηματική της κάθαρση, με ενδεχόμενη συνέπεια αύξηση ή παράταση της δράσης των οπιοειδών και μπορεί να προκαλέσουν, ενδεχομένως, θανατηφόρο αναπνευστική καταστολή. Παρόμοιες ενέργειες μπορεί να παρατηρηθούν μετά την ταυτόχρονη κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ, ο οποίος είναι γνωστό ότι αναστέλλει το CYP3A4. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η φαιντανύλη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP3A4. Ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν το VELLOFENT, και οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία ή αυξάνουν τη δόση αναστολέων του CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται στενά και για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, για σημεία τοξικότητας των οπιοειδών.

Η ταυτόχρονη χρήση του VELLOFENT με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4, όπως τα

- βαρβιτουρικά και άλλα κατασταλτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη),
- αντιεπιληπτικά (π.χ. καρμπαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρμαζεπίνη),
- ορισμένα αντιικά (π.χ. εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη),
- αντιφλεγμονώδεις ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. γλυκοκορτικοειδή),
- αντιδιαβητικά (π.χ. πιογλιταζόνη),
- αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση της φυματίωσης (π.χ. ριφαμπουτίνη, ριφαμίνη),
- ψυχοτρόπες ουσίες (π.χ. μοδαφινίλη),
- αντικαταθλιπτικά (π.χ. St. John's wort),

μπορεί να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της φαιντανύλης στο πλάσμα, με ενδεχόμενη συνέπεια τη μείωση της αποτελεσματικότητας του VELLOFENT. Οι ασθενείς, που παίρνουν VELLOFENT και οι οποίοι διακόπτουν τη θεραπεία με επαγωγείς του CYP3A4 ή μειώνουν τη δόση των επαγωγέων αυτών, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυξημένης δράσης του VELLOFENT, ή τοξικότητας και η δόση του VELLOFENT πρέπει να προσαρμοσθεί αντιστοίχως.

Η ταυτόχρονη χρήση άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των λοιπών οπιοειδών, κατασταλτικών ή υπνωτικών, των γενικών αναισθητικών, των φαινοθειαζινών, των ηρεμιστικών, των μυοχαλαρωτικών, των αντισταμινικών, που προκαλούν καταστολή, του αλκοόλ και τα γκαμπαπεντίνιοειδή (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη), μπορεί να προκαλέσει προσθετικές κατασταλτικές δράσεις.

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μερικών αγωνιστών / ανταγωνιστών οπιοειδών (π.χ. μπουπρενορφίνη, ναλμπουφίνη, πενταζοσίνη). Έχουν υψηλή συγγένεια σε υποδοχείς οπιοειδών με σχετικά χαμηλή ενδογενή δραστηριότητα και επομένως ανταγωνίζονται μερικώς την αναλγητική δράση της φαιντανύλης και ενδέχεται να προκαλέσουν στερητικά συμπτώματα σε ασθενείς εξαρτημένους από οπιοειδή.

Σεροτονινεργικά Φάρμακα

Η συγχορήγηση της φαιντανύλης με έναν σεροτονινεργικό παράγοντα, όπως ο Εκλεκτικός Αναστολέας Επαναπρόσληψης - Σεροτονίνης (SSRI) ή Αναστολέα της Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και της Νορεπινεφρίνης - (SNRI) ή Αναστολέα της Μονοαμινο-Οξειδάσης (MAOI), μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σεροτονινεργικού συνδρόμου, το οποίο είναι μια εν δυνάμει απειλητική για τη ζωή κατάσταση-.

Κατασταλτικά φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή τα συναφή φάρμακα

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών με κατασταλτικά φάρμακα, όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή τα συναφή φάρμακα, αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, κόματος και θανάτου, εξαιτίας της αθροιστικής κατασταλτικής επίδρασης στο ΚΝΣ. Η δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης θα πρέπει να είναι περιορισμένες (βλ. Παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξυβικό νάτριο και φαιντανύλη αντενδείκνυται (βλ. Παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με οξυβικό νάτριο πρέπει να διακοπεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vellofent.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της φαιντανύλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξική επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Το VELLOFENT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Έπειτα από μακροχρόνια θεραπεία, η φαιντανύλη ενδέχεται να προκαλέσει στέρηση στο νεογνό. Συνιστάται να μην χρησιμοποιείται η φαιντανύλη κατά τη διάρκεια του τοκετού (συμπεριλαμβανομένης της καισαρικής τομής) επειδή η φαιντανύλη διαπερνά τον πλακούντα και ενδέχεται να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο έμβρυο ή το νεογνίτητο. Εάν χορηγείται το VELLOFENT πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμο ένα αντίδοτο για το παιδί.

Θηλασμός

Η φαιντανύλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και ενδέχεται να προκαλέσει καταστολή και δύσπνοια στο θηλάζον βρέφος. Η φαιντανύλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από θηλάζουσες γυναίκες και ο θηλασμός δεν πρέπει να ξαναρχίζει έως ότου παρέλθουν 5 τουλάχιστον ημέρες από την τελευταία χορήγηση φαιντανύλης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, τα οπιοειδή αναλγητικά διαταράσσουν τη νοητική ή/και τη σωματική ικανότητα που απαιτείται για την πραγματοποίηση πιθανώς επικίνδυνων εργασιών (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμό μηχανών). Θα πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές εάν παρουσιάζουν υπνηλία, ζάλη, ή οπτική διαταραχή ενόσω παίρνουν το VELLOFENT και να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές έως ότου γνωρίσουν το πώς αντιδρούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Με το VELLOFENT αναμένονται οι τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών. Συχνά, με συνεχιζόμενη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος οι ενέργειες αυτές παύουν ή υποχωρούν, καθώς ο ασθενής τιτλοποιείται στην πιο κατάλληλη δόση. Ωστόσο, οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

είναι η αναπνευστική καταστολή (με κίνδυνο να οδηγήσει σε άπνοια ή αναπνευστική ανακοπή), η κυκλοφορική καταστολή, η υπόταση και η καταπληξία και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αυτά

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, περιλαμβάνουν: ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία, υπνηλία / κόπωση και ζάλη.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, του Vellofent και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φαιντανύλη, έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Λόγω της συγχρόνησης θεραπείας με οπιοειδή κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και σε πραγματικά πλαίσια, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστούν οι ενέργειες που οφείλονται αποκλειστικά στη φαιντανύλη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται παρακάτω με τον προτιμώμενο όρο MedDRA ανά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητα (οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ έως $<1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1,000$ έως $<1/100$, σπάνιες $\geq 1/10,000$ έως $<1/1,000$, πολύ σπάνιες $<1/10,000$), όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). :

Κατηγορία συστήματος οργάνων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές:	Όχι γνωστές:
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			ανορεξία	
Ψυχιατρικές διαταραχές		σύγχυση, άγχος, ψευδαισθήσεις, μη φυσιολογική σκέψη	ανώμαλα όνειρα, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, ευφορία	Αϋπνία, φαρμακευτική εξάρτηση (εθισμός), κατάχρηση φαρμάκου, παραλήρημα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	υπνηλία, καταστολή, ζάλη	απώλεια συνείδησης, ίλιγγος, κεφαλαλγία, μυοκλονία, διαταραχή της γεύσης	κώμα, σπασμοί, παραισθησία (συμπεριλαμβανομένης υπεραισθησίας / περιστοματική παραισθησία), παθολογικό βάδισμα / έλλειψη συντονισμού.	
Οφθαλμικές διαταραχές			παθολογική όραση (όραση θαμπή, διπλωπία)	
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση		Ερύθημα παρειών και εξάνθη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			δύσπνοια, αναπνευστική καταστολή	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία, δυσκοιλιότητα,	έμετος, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία,	ειλός, μετεωρισμός, διόγκωση της κοιλιακής χώρας, τερηδόνα	απώλεια οδόντος, υποχώρηση των ούλων, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός, εφίδρωση	εξάνθημα	
Διαταραχές των			κατακράτηση ούρων	

νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος				
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης		εξασθένιση	αίσθημα κακουχίας	κόπωση, περιφερικό οίδημα, πυρεξία, σύνδρομο στέρησης*, σύνδρομο στέρησης των νεφρών
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Τυχαία κάκωση (για παράδειγμα, πτώση)		

*με τη διαβλεπνογονική φαιντανύλη παρατηρήθηκαν συμπτώματα στέρησης από τη διακοπή λήψης οπιοειδών όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, άγχος, ρίγη, τρόμος και εφίδρωση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 2132040380/337. Φαξ: +30 2106549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας φαιντανύλης αναμένεται να είναι παρόμοια ως προς τη φύση με εκείνα της ενδοφλέβιας φαιντανύλης και άλλων οπιοειδών, και είναι επέκταση των φαρμακολογικών δράσεων της, με τις πιο σοβαρές σημαντικές επιδράσεις να είναι η τροποποιημένη διανοητική κατάσταση, η απώλεια συνείδησης, το κώμα, η καρδιοαναπνευστική ανακοπή, η αναπνευστική καταστολή, η αναπνευστική δυσχέρεια, και η αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία κατέληξε σε θάνατο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας φαιντανύλης έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αναπνοής Cheyne-Stokes, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.

Άμεση διαχείριση της υπερδοσολογίας οπιοειδών περιλαμβάνει αφαίρεση του δισκίου VELLOFENT, εάν βρίσκεται ακόμη στο στόμα, εξασφάλιση ανοικτού αεραγωγού, σωματική και λεκτική διέγερση του ασθενούς, αξιολόγηση του επιπέδου συνείδησης, πνευμονική και κυκλοφορική κατάσταση, και υποβοηθούμενος αερισμός (υποστήριξη αερισμού) εάν απαιτείται.

Για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας (τυχαία κατάποση) σε άτομο που δεν έχει εκτεθεί σε οπιοειδή στο παρελθόν, πρέπει να πραγματοποιηθεί ενδοφλέβια πρόσβαση και να χορηγηθεί ναλοξόνη ή άλλοι ανταγωνιστές οπιοειδών όπως ενδείκνυται κλινικά. Η διάρκεια της αναπνευστικής καταστολής έπειτα από υπερδοσολογία ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη από τις επιδράσεις του ανταγωνιστή οπιοειδών (π.χ. η ημιπερίοδος ζωής της ναλοξόνης κυμαίνεται από 30 έως 81 λεπτά) και ενδέχεται να απαιτείται επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Για λεπτομέρειες σχετικά με τη χρήση αυτή, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου ανταγωνιστή οπιοειδών.

Για τη θεραπεία υπερδοσολογίας σε ασθενείς σε θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή, πρέπει να πραγματοποιηθεί ενδοφλέβια προσπέλαση. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται η συνετή χρήση ναλοξόνης ή άλλου ανταγωνιστή οπιοειδών, αλλά σχετίζεται με κίνδυνο επίσπευσης οξέων συμπτωμάτων συνδρόμου στέρησης.

Εάν παρατηρηθεί σοβαρή ή εμμένουσα υπόταση, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο της υπογκαιμίας και η κατάσταση πρέπει να αντιμετωπίζεται με την παρεντερική χορήγηση κατάλληλων υγρών.

Με τη φαιντανύλη και άλλα οπιοειδή, έχει αναφερθεί μυϊκή δυσκαμψία, η οποία διαταράσσει την αναπνοή. Στην περίπτωση αυτή, μπορεί να απαιτηθεί η εφαρμογή ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, υποβοηθούμενου αερισμού και η χορήγηση ανταγωνιστών οπιοειδών και μυοχαλαρωτικών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγωγα φαινυλοπιπεριδίνης.
Κωδικός ATC: N02AB03.

Μηχανισμός δράσης

Η φαιντανύλη είναι ένα οπιοειδές αναλγητικό που αλληλεπιδρά κυρίως με τους μ-υποδοχείς των οπιοειδών

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Οι κύριες θεραπευτικές της δράσεις είναι αναλγησία και καταστολή. Οι δευτερεύουσες φαρμακολογικές δράσεις είναι αναπνευστική καταστολή, βραδυκαρδία, υποθερμία, δυσκοιλιότητα, μύση, φυσική εξάρτηση και ευφορία.

Οι αναλγητικές επιδράσεις της φαιντανύλης σχετίζονται με το επίπεδό της στο πλάσμα. Γενικά, η αποτελεσματική συγκέντρωση και η συγκέντρωση στην οποία παρατηρείται τοξικότητα αυξάνεται καθώς αυξάνει η ανοχή στα οπιοειδή. Ο ρυθμός ανάπτυξης ανοχής ποικίλλει ευρέως από άτομο σε άτομο. Συνεπώς, η δόση VELLOFENT πρέπει να τιτλοποιείται σε εξατομικευμένη βάση, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Όλοι οι αγωνιστές μ-υποδοχέων των οπιοειδών, περιλαμβανομένης της φαιντανύλης, προκαλούν δοσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή. Ο κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής είναι μικρότερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία με οπιοειδή καθώς οι ασθενείς αυτοί θα αναπτύξουν ανοχή σε επιδράσεις αναπνευστικής καταστολής.

Ενώ τα οπιοειδή γενικά αυξάνουν τον τόνο του λείου μυ του ουροποιητικού, η καθαρή επίδραση τείνει να παρουσιάζει διακύμανση, σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλώντας επιτακτική ανάγκη για ούρηση, σε άλλες δυσουρία.

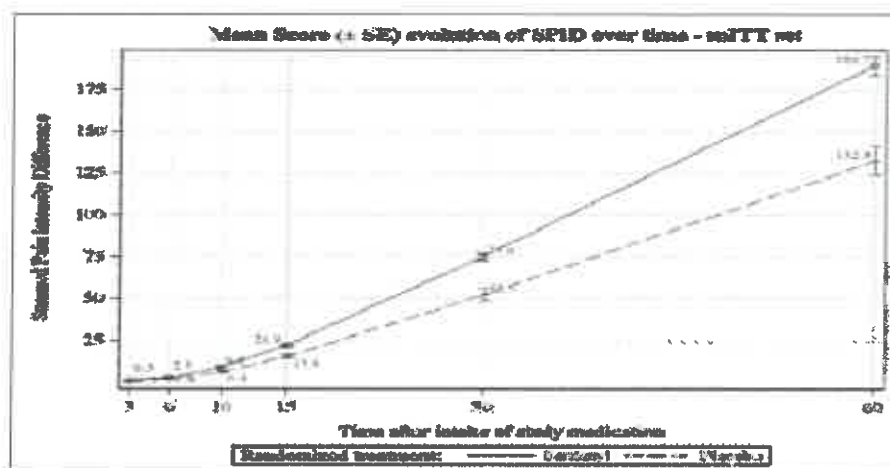
Τα οπιοειδή αυξάνουν τον τόνο και μειώνουν τις προωθητικές συσπάσεις του λείου μυ του γαστρεντερικού συστήματος, οδηγώντας σε παράταση του χρόνου εντερικής διέλευσης, που μπορεί να ευθύνεται για την πρόκληση δυσκοιλιότητας από τη φαιντανύλη.

Τα οπιοειδή ενδέχεται να επηρεάσουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ή τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων. Ορισμένες μεταβολές που μπορούν να παρατηρηθούν περιλαμβάνουν αύξηση της προλακτίνης στον ορό και μειώσεις της κορτιζόλης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα. Από αυτές τις ορμονικές μεταβολές μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

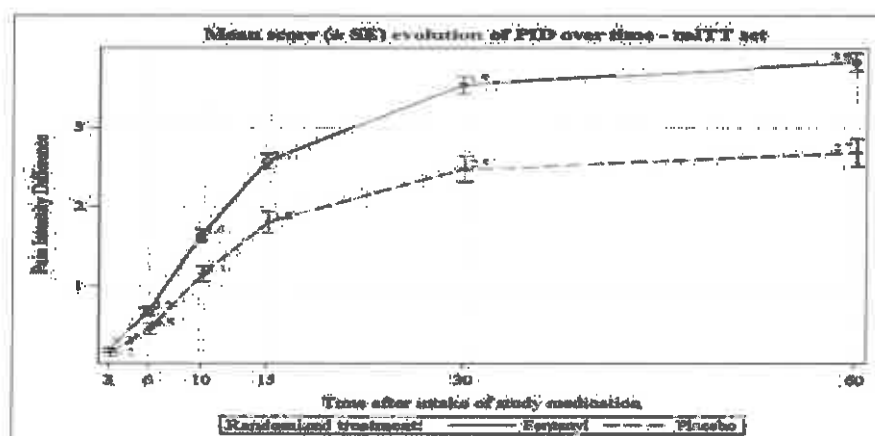
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Vellofent αξιολογήθηκαν σε μία διπλά - τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διασταυρούμενων ομάδων, σε 91 ενήλικες καρκινοπαθείς ασθενείς, που είχαν υποβληθεί σε αγωγή με οπιοειδή και είχαν παρουσιάσει 1 έως 4 επεισόδια παροξυσμικού πόνου (breakthrough pain, BTP) την ημέρα. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το άθροισμα της διαφοράς στην ένταση του πόνου στα 30 λεπτά (SPID30) μετά τη χορήγηση, το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0.0001$).

Το άθροισμα της διαφοράς από τα 6 λεπτά μετά τη χορήγηση και μέχρι τα 60 λεπτά ήταν επίσης σημαντικό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,02$ αντιστοίχως μετά από 6 λεπτά και $p<0.0001$ μετά από 60 λεπτά) (βλέπε εικόνα παρακάτω).



Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του Vellofent έναντι του εικονικού φαρμάκου υποστηρίχθηκε από τα δεδομένα των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων:

- η μέση διαφορά της έντασης του πόνου (pain intensity difference, PID) ήταν σημαντικά υψηλότερη για τα επεισόδια παροξυσμικού πόνου (BTP), που αντιμετωπίστηκαν με φεντανύλη, σε σύγκριση με εκείνα, που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο, και αυτό παρατηρήθηκε ήδη από τα 6 λεπτά και μέχρι 60 λεπτά μετά τη χορήγηση (αντιστοίχως $p=0,003$ και $p<0,0001$) (βλέπε εικόνα παρακάτω),



- η μέση ανακούφιση του πόνου (pain relief, PR) ήταν σημαντικά υψηλότερη για τα επεισόδια παροξυσμικού πόνου (BTP), που αντιμετωπίστηκαν με φεντανύλη, σε σύγκριση με εκείνα, που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο, και αυτό παρατηρήθηκε ήδη από τα 6 λεπτά και μέχρι 60 λεπτά μετά τη χορήγηση (αντιστοίχως $p=0,002$ και $p<0,0001$)
- Χρήση φαρμάκου σωτηρίας απαιτήθηκε σημαντικά λιγότερο συχνά στα επεισόδια παροξυσμικού πόνου (BTP) που αντιμετωπίστηκαν με Vellofent σε σύγκριση με εκείνα, που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο.
- Για τον παροξυσμικό πόνο (BTP), που αντιμετωπίστηκε με το Vellofent αναφέρθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες πόνου (μειώσεις κατά $\geq 33\%$ και $\geq 50\%$) στα 15 και στα 30 λεπτά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαιντανύλη είναι εξαιρετικά λιπόφιλη και μπορεί να απορροφηθεί πολύ γρήγορα διαμέσου του στοματικού βλεννογόνου και πιο αργά μέσω της συμβατικής γαστρεντερικής οδού. Η από του στόματος χορηγούμενη φαιντανύλη, υπόκειται σε έντονο ηπατικό και εντερικό μεταβολισμό πρώτης διόδου και οι μεταβολίτες δεν συντελούν στις θεραπευτικές δράσεις της φαιντανύλης.

Το VELLOFENT χρησιμοποιεί μια τεχνολογία η οποία επιτρέπει την ταχεία απελευθέρωση της φαιντανύλης και ενισχύει το ρυθμό και το εύρος της απορρόφησης της φαιντανύλης διαμέσου του βλεννογόνου του στόματος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του VELLOFENT δεν έχει προσδιορισθεί αλλά εκτιμάται ότι είναι περίπου 70%.

Απορρόφηση

Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται από 360 έως 2070 pg/ml (μετά τη χορήγηση 133 έως 800 µg VELLOFENT) και επιτυγχάνονται εντός 50 και 90 λεπτών.

Κατανομή

Η φαιντανύλη είναι εξαιρετικά λιπόφιλη και κατανέμεται καλά πέραν του αγγειακού συστήματος, με υψηλό φαινομενικό όγκο κατανομής. Μετά την υπογλώσσια χορήγηση του VELLOFENT, η φαιντανύλη αρχικά παρουσιάζει ταχεία κατανομή η οποία αντιπροσωπεύει την εξισορρόπηση των επιπέδων της φαιντανύλης στο πλάσμα και σε ιστούς με υψηλή αιμάτωση (εγκέφαλος, καρδιά και πνεύμονες). Ακολούθως, η φαιντανύλη ανακατανέμεται στο εν τω βάθει διαμέρισμα των ιστών (μυς και λίπος) και στο πλάσμα.

Η δέσμευση της φαιντανύλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 80% έως 85%. Η κύρια πρωτεΐνη δέσμευσης είναι η α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη, αλλά τόσο η λευκοματίνη όσο και λιποπρωτεΐνες συμβάλλουν σε κάποιο βαθμό. Το ελεύθερο κλάσμα της φαιντανύλης αυξάνει με την οξείωση.

Βιομετατροπή και αποβολή

Η φαιντανύλη μεταβολίζεται στο ήπαρ και στον εντερικό βλεννογόνο σε νορφαιντανύλη από την CYP3A4 ισομορφή. Σε μελέτες σε πειραματόζωα η νορφαιντανύλη δεν είναι φαρμακολογικά δραστική. Περισσότερο από το 90% της χορηγούμενης δόσης φαιντανύλης απεκκρίνεται μέσω βιομετασχηματισμού σε N-αποαλκυλιωμένους και υδροξυλιωμένους ανενεργούς μεταβολίτες.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της φαιντανύλης, λιγότερο από το 7% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα, και μόλις 1% περίπου απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα, ενώ η απέκκριση στα κόπρανα είναι λιγότερο σημαντική

Η τελική φάση αποβολής της φαιντανύλης είναι συνέπεια της ανακατανομής μεταξύ του πλάσματος και ενός εν τω βάθει διαμερίσματος ιστού. Μετά τη χορήγηση του VELLOFENT, η τελική ημιτερίοδος ζωής αποβολής είναι περίπου 12 ώρες.

Γραμμικότητα / μη γραμμικότητα

Έχει αποδειχθεί η γραμμικότητα της δόσης από τα 133 μικρογραμμάρια έως τα 800 μικρογραμμάρια.

Νεφρική / ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό. Οι ηλικιωμένοι, καχεκτικοί ασθενείς ή γενικά ασθενείς με βεβαρημένη υγεία, μπορεί να παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της φαιντανύλης, η οποία μπορεί να προκαλέσει μακρύτερη τελική ημιτερίοδο ζωής της ουσίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, μεταλλαξιογένεσης, γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης.

Μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας του εμβρύου που διεξήχθησαν σε αρουραίους και κονίλους δεν αποκάλυψαν δυσπλασίες επαγόμενες από σύμπλοκα ή αναπτυξιακές παραλλαγές όταν χορηγήθηκαν κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε, σε υψηλές δόσεις (300 mcg/kg/ημέρα), μια επίπτωση που προκαλείται από το αρσενικό και συνάδει με τις κατασταλτικές επιδράσεις της φαιντανύλης, που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε πειραματόζωα.

Σε μελέτες προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, το ποσοστό επιβίωσης των απογόνων ήταν σημαντικά μειωμένο σε δόσεις που προκαλούν βαριά μητρική τοξικότητα. Περαιτέρω ευρήματα σε δόσεις μητρικής τοξικότητας σε F1 νεογόνια ζώα ήταν η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, της ανάπτυξης των αισθητικών λειτουργιών, των αντανάκλαστικών και της συμπεριφοράς. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να είναι είτε έμμεσες επιδράσεις που οφείλονται σε μεταβολή της μητρικής φροντίδας ή/και σε μειωμένο ρυθμό γαλουχίας είτε άμεση επίδραση της φαιντανύλης στα νεογόνια ζώα.

Από μελέτες καρκινογένεσης (26 εβδομάδων δερματικό εναλλακτικός βιο-προσδιορισμός σε Tg.AC διαγονιδιακού ποντικού, 2 ετών μελέτη καρκινογένεσης υποδόριου ιστού σε αρουραίους) δεν προέκυψαν ενδείξεις κινδύνου ογκογένεσης.

Η αξιολόγηση τομών εγκεφάλου από τη μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξε εγκεφαλικές βλάβες σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κεντρικής φαιντανύλης. Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcium hydrogen phosphate anhydrous

Microcrystalline cellulose

Disodium phosphate anhydrous

Hypromellose

Macrogol

Magnesium stearate

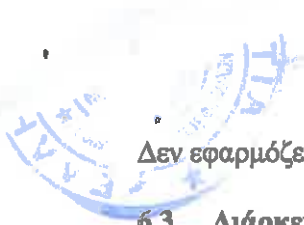
Maltodextrin

Titanium dioxide (E171)

Triacetin

Printing ink [shellac, black iron oxide (E172)]

6.2 Ασυμβατότητες



Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης θερμοκρασίας. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και περιεχόμενα του περιέκτη

Μπλίστερ, που ανοίγει με τράβηγμα και δεν ανοίγουν τα παιδιά.

- Μπλίστερ από πολυαμίδη - Αλουμίνιο -PVC / Μπλίστερ από φύλλο αλουμινίου, σε εξωτερικό κουτί από σκληρό χαρτόνι.
- Μπλίστερ από πολυαμίδη - Αλουμίνιο -PVC / Μπλίστερ από φύλλο αλουμινίου, σε εξωτερικό κουτί από σκληρό χαρτόνι.

Μεγέθη συσκευασίας: 3, 4, 15 ή 30 υπογλώσσια δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις για απόρριψη και άλλος χειρισμός

Η καρτέλα των δισκίων πρέπει να ανοιχτεί όπως φαίνεται στο αλουμινένιο κάλυμμα αυτής αποκολλώντας προς τα πίσω το αλουμινένιο κάλυμμα της καρτέλας άνωθεν κάθε δισκίου και βγάζοντας απαλά το υπογλώσσιο δισκίο. Το υπογλώσσιο δισκίο δεν πρέπει να πιεστεί να βγει δια μέσω του αλουμινένιου καλύμματος.

Τα υπογλώσσια δισκία με την υπόλοιπη δραστική ουσία δεν πρέπει να απορρίπτονται στα οικιακά απορρίμματα.

Τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται με ασφάλεια. Οι ασθενείς / φροντιστές πρέπει να παροτρυνθούν να απορρίπτουν το προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ANGELINI PHARMA HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΝΩΝΥΜΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ & ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Δ.Τ. ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E

Ρούπελ 4 & 17^ο Χλμ. Ε.Ο. Αθηνών-Λαμίας, 145 64 , Νέα Κηφισιά

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΑΡΙΘΜΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

67 µg: 1321 / 17 / 14-12-2018

133 µg: 1322 / 17 / 14-12-2018

267 µg: 1323 / 17 / 14-12-2018

400 µg: 1324 / 17 / 14-12-2018

533 µg: 1325 / 17 / 14-12-2018

800 µg: 1326 / 17 / 14-12-2018



9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ, μήνας ΕΕΕΕ} 10/12/2013 / 14-12-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ