

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sublifen 100 microgrammi compresse sublinguali  
Sublifen 200 microgrammi compresse sublinguali  
Sublifen 300 microgrammi compresse sublinguali  
Sublifen 400 microgrammi compresse sublinguali

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa sublinguale contiene:

157 microgrammi di fentanil citrato equivalente a 100 microgrammi di fentanil  
314 microgrammi di fentanil citrato equivalente a 200 microgrammi di fentanil  
471 microgrammi di fentanil citrato equivalente a 300 microgrammi di fentanil  
628 microgrammi di fentanil citrato equivalente a 400 microgrammi di fentanil

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale

La compressa sublinguale da 100 microgrammi è una compressa rotonda, di colore bianco, di 6 mm.

La compressa sublinguale da 200 microgrammi è una compressa di forma ovale, di colore bianco, di 7x5 mm

La compressa sublinguale da 300 microgrammi è una compressa di forma triangolare, di colore bianco, di 6x6 mm.

La compressa sublinguale da 400 microgrammi è una compressa di forma romboidale, di colore bianco, di 9x7 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Gestione del dolore episodico intenso nei pazienti adulti mediante terapia a base di oppiacei per il dolore cronico da cancro. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore cronico persistente diversamente controllato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sublifen deve essere somministrato esclusivamente ai pazienti considerati tolleranti alla terapia a base di oppiacei per il dolore persistente da cancro. I pazienti si possono considerare tolleranti agli oppiacei se assumono almeno 60 mg di morfina per via orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico all'ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone al giorno o se hanno assunto una dose equianalgescica di un altro oppiaceo per almeno una settimana.

#### Modo di somministrazione:

Le compresse sublinguali di Sublifen si devono somministrare direttamente sotto la lingua, nella parte più profonda. Le compresse sublinguali di Sublifen non si devono ingerire, ma le si deve lasciare dissolvere completamente nella cavità sublinguale, senza masticarle né succhiarle. Informare i pazienti di non mangiare né bere fino a completo dissolvimento della compressa.

Nei pazienti con secchezza delle fauci si può utilizzare acqua per inumidire la mucosa prima di assumere Sublifen.

Titolazione della dose:

Lo scopo della titolazione della dose è identificare una dose di mantenimento ottimale per il trattamento continuo di manifestazioni di dolore episodico intenso. Tale dose ottimale deve fornire analgesia adeguata con un livello accettabile di reazioni indesiderate.

La dose ottimale di Sublifen sarà determinata per ogni singolo paziente mediante aumento graduale della dose. Sono disponibili diversi dosaggi da utilizzare durante la fase di titolazione. La dose iniziale di Sublifen deve essere pari a 100 microgrammi, aumentando la dose secondo necessità nel range dei dosaggi disponibili.

I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio fino al raggiungimento della dose ottimale.

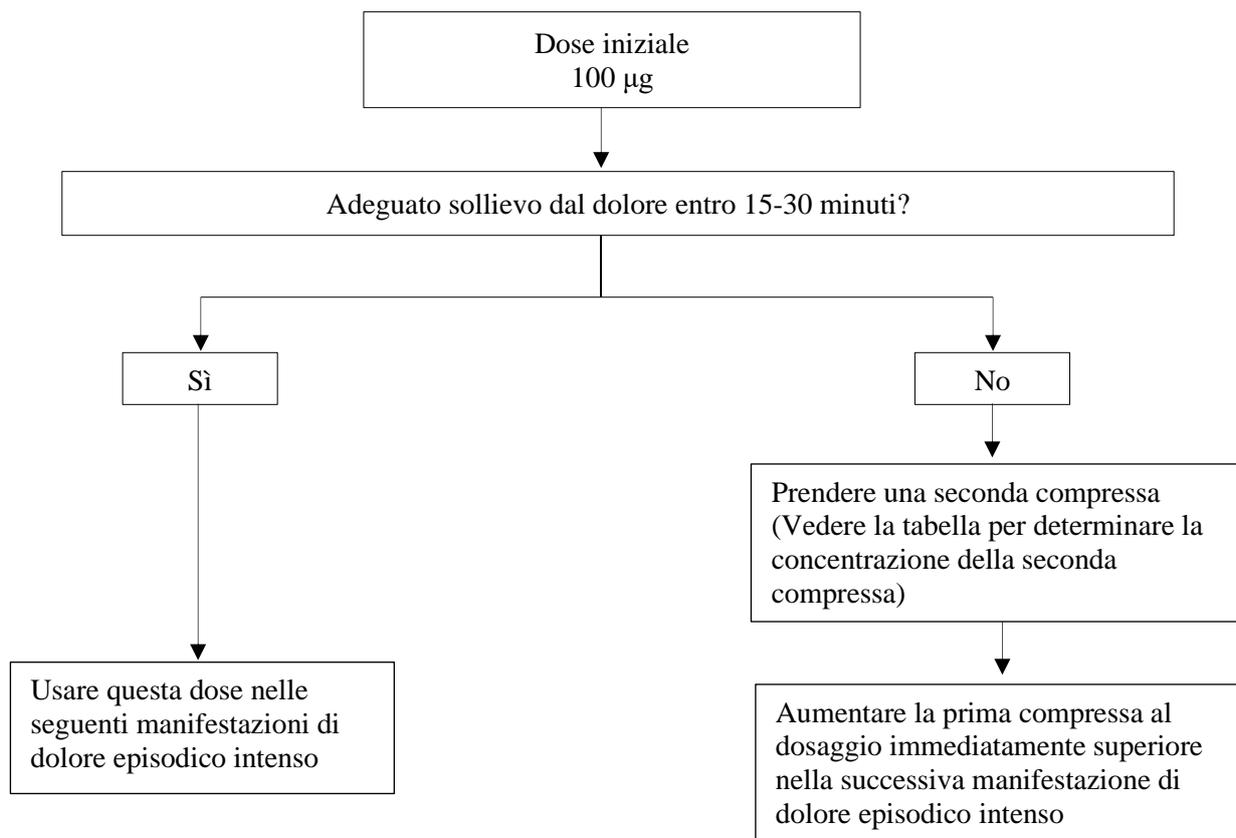
Il passaggio da altri prodotti contenenti fentanil a Sublifen non deve avvenire secondo un rapporto 1:1, a causa dei diversi profili di assorbimento. Se i pazienti passano da un altro prodotto contenente fentanil, è richiesta una nuova titolazione con Sublifen.

Per la titolazione è raccomandato il seguente schema terapeutico, sebbene in tutti i casi il medico debba tener presente le necessità cliniche del paziente, l'età e la malattia concomitante.

Tutti i pazienti devono iniziare la terapia assumendo una sola compressa sublinguale da 100 microgrammi. Se entro 15-30 minuti dalla somministrazione di una singola compressa sublinguale non si ottiene un'adeguata analgesia, è possibile somministrare un'ulteriore (seconda) compressa sublinguale da 100 microgrammi. Se entro 15-30 minuti dalla somministrazione della prima dose non si ottiene un'adeguata analgesia, per la successiva manifestazione di dolore episodico intenso si deve valutare l'assunzione di una compressa di dosaggio immediatamente superiore (si veda la figura seguente).

L'aggiustamento della dose deve proseguire in maniera graduale fino al raggiungimento di un'adeguata analgesia con reazioni avverse tollerabili. Il dosaggio relativo alla compressa sublinguale supplementare (seconda compressa) deve essere portato da 100 a 200 microgrammi a dosi di 400 microgrammi e oltre, come illustrato nello schema seguente. Durante questa fase di titolazione, non somministrare più di due (2) dosi per un singolo episodio di dolore episodico intenso.

## PROCEDURA DI TITOLAZIONE DI SUBLIFEN



Dosaggio (microgrammi) della prima compressa sublinguale per manifestazione di dolore episodico intenso	Dosaggio (microgrammi) della compressa sublinguale supplementare (seconda) da assumere 15-30 minuti dopo la prima compressa, se richiesto
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Se si ottiene un'adeguata analgesia alla dose più alta, ma gli effetti indesiderati si considerano inaccettabili, si può somministrare una dose intermedia (usando la compressa sublinguale da 100 microgrammi, secondo necessità).

Durante la titolazione, ai pazienti può essere indicato di assumere multipli delle compresse da 100 microgrammi e/o da 200 microgrammi per qualsiasi dose singola. Non si devono mai usare più di quattro (4) compresse alla volta.

L'efficacia e la sicurezza di dosi superiori a 800 microgrammi non sono state valutate in studi clinici su pazienti.

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse correlate agli oppiacei e di identificare la dose idonea, è assolutamente necessario un attento monitoraggio dei pazienti da parte degli operatori sanitari durante il processo di titolazione.

Durante la titolazione i pazienti devono attendere almeno 2 ore prima di trattare una nuova manifestazione di dolore episodico intenso con Sublifen.

#### Terapia di mantenimento:

Una volta stabilita una dose idonea, che può consistere anche in più compresse, i pazienti devono rimanere su questa dose, e devono limitare il consumo a un massimo di quattro dosi di Sublifen al giorno.

Durante il periodo di mantenimento i pazienti devono attendere almeno 2 ore prima di trattare una nuova manifestazione di dolore episodico intenso con Sublifen.

#### Aggiustamenti della dose:

Se la risposta (analgesia o reazioni avverse) alla dose titolata di Sublifen cambia in maniera evidente, può essere necessario un aggiustamento per assicurare il mantenimento di una dose ottimale.

Se si verificano più di quattro episodi di dolore episodico intenso al giorno per un periodo superiore a quattro giorni consecutivi, deve essere nuovamente valutata la dose dell'oppiaceo a lunga durata d'azione usata per il dolore persistente. Se l'oppiaceo a lunga durata d'azione o la sua dose vengono modificati, il dosaggio di Sublifen deve essere rivalutato e nuovamente titolato, per assicurare che sia ottimale per il paziente.

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

È indispensabile che un'eventuale nuova titolazione di dose dell'analgescico sia monitorata da un operatore sanitario.

#### Durata e obiettivi del trattamento:

Prima di iniziare il trattamento con Sublifen deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso, e un piano per la conclusione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, vi deve essere un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4). Sublifen non deve essere utilizzato più a lungo del necessario.

#### Interruzione della terapia:

La terapia con Sublifen deve essere immediatamente interrotta se il paziente cessa di accusare dolori episodici. Il trattamento del dolore episodico persistente deve essere continuato secondo le prescrizioni del medico.

Se è necessario interrompere l'intera terapia a base di oppiacei, il paziente deve essere monitorato attentamente dal medico, in modo da evitare il rischio di effetti da brusca sospensione del farmaco.

#### Uso nei bambini e negli adolescenti:

Sublifen non si deve usare nei pazienti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### Uso nelle persone anziane:

L'approccio alla titolazione della dose deve avvenire con particolare cautela e i pazienti vanno sottoposti ad attenta osservazione per rilevare eventuali segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

#### Uso nei pazienti con insufficienza renale ed epatica:

I pazienti che presentano disfunzione epatica o renale devono essere sottoposti ad attenta osservazione durante la titolazione della dose di Sublifen per rilevare l'eventuale comparsa di segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppiacei poiché c'è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Severa depressione respiratoria o severe malattie polmonari ostruttive.

Trattamento del dolore acuto diverso dal dolore episodico intenso.

Pazienti in trattamento con medicinali contenenti sodio oxibato.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

I pazienti e coloro che li assistono devono essere informati circa la presenza nel Sublifen di una sostanza attiva in quantità tale da essere fatale per un bambino e quindi sulla necessità che tutte le compresse vengano tenute fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

A causa degli effetti indesiderati potenzialmente gravi che si possono verificare quando si assume una terapia con un oppiaceo quale il Sublifen, i pazienti e coloro che li assistono devono essere informati dell'importanza di una corretta assunzione del Sublifen e di quale azione intraprendere in caso di sintomi da sovradosaggio.

Prima di iniziare la terapia con Sublifen, è importante che si sia stabilizzato il trattamento del paziente con oppiacei a lunga durata di azione per il controllo del dolore persistente.

#### Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Ripetute somministrazioni di oppioidi come Sublifen possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

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

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

I pazienti dovranno essere monitorati per rilevare eventuali segni di un comportamento di ricerca dei farmaci (ad es. richieste troppo ravvicinate di una nuova fornitura). Ciò include il riesame degli oppioidi concomitanti e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e

sintomi di OUD, si consiglia di prendere in considerazione il consulto con un esperto di problemi di assuefazione.

#### Depressione respiratoria

Come per tutti gli oppiacei, l'uso del Sublifen è associato a rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa. Si deve usare particolare cautela durante la titolazione della dose di Sublifen in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva o altre patologie che predispongono a depressione respiratoria (ad es. miastenia gravis) a causa del rischio di ulteriore depressione respiratoria, che potrebbe causare insufficienza respiratoria.

#### Aumento della pressione intracranica

Sublifen deve essere somministrato solo con estrema cautela nei pazienti particolarmente suscettibili agli effetti intracranici della ipercapnia, ovvero in coloro i quali appare evidente un aumento della pressione intracranica, uno stato di coscienza alterato, coma o tumori cerebrali. In pazienti con lesioni alla testa, il decorso clinico potrebbe essere occultato dall'uso di oppiacei. In tale evenienza, occorre usare gli oppiacei solo in caso di assoluta necessità.

#### Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di un controllo del dolore insufficiente a seguito di aumenti di dosi di fentanil, deve essere presa in considerazione la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicata una riduzione della dose di fentanil o la sospensione o revisione del trattamento con fentanil.

#### Cardiopatía

Fentanil può produrre bradicardia. Fentanil deve essere usato con cautela in pazienti con bradiaritmie precedenti o in corso.

#### Pazienti anziani, cachettici e debilitati

I dati provenienti da studi relativi all'uso endovenoso del fentanil indicano che i pazienti anziani possono mostrare ridotta clearance ed emivita prolungata e possono essere più sensibili alla sostanza attiva rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani, cachettici o debilitati, devono essere tenuti sotto attenta osservazione per manifestazioni di tossicità da fentanil e, se necessario, le dosi devono essere ridotte.

#### Compromessa funzionalità epatica o renale

Sublifen deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica o renale, specialmente durante la fase di titolazione. L'uso di Sublifen in pazienti con compromissione epatica o renale può aumentare la biodisponibilità di fentanil e ridurre la clearance sistemica, con conseguente accumulo e aumento o prolungamento degli effetti oppiacei.

#### Ipovolemia e ipotensione

Si deve prestare attenzione nel trattamento di pazienti con ipovolemia e ipotensione.

#### Uso in pazienti con lesioni orali o mucosite

Sublifen non è stato studiato in pazienti con lesioni orali o mucosite. In tali pazienti può esistere il rischio di una maggiore esposizione sistemica del farmaco e quindi si raccomanda una particolare cautela durante la titolazione.

#### Sospensione del trattamento con Sublifen

Non dovrebbero insorgere evidenti effetti causati dalla cessazione del trattamento con Sublifen, ma possibili sintomi di astinenza sono ansia, tremore, sudorazione, pallore, nausea e vomito.

#### Sindrome serotoninergica

Si consiglia cautela quando Sublifen viene somministrato in concomitanza con farmaci che influenzano i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica.

Con l'uso concomitante di farmaci serotoninergici quali gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (SNRI), e con farmaci che compromettono metabolismo della serotonina (inclusi gli Inibitori delle Monoamino Ossidasi [IMAO]) può verificarsi sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita. Questa può verificarsi nell'ambito delle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può includere alterazioni dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad es. tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (ad es. iperriflessia, mancanza di coordinamento, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea).

Se si sospetta una sindrome serotoninergica, il trattamento con Sublifen deve essere interrotto.

#### Disturbi respiratori correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori correlati al sonno come apnea centrale del sonno (CSA) e ipossiemia sonno-correlata. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in maniera dose-dipendente. Bisogna valutare l'opportunità di ridurre il dosaggio totale di oppioidi nei pazienti che presentano CSA.

#### Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di Sublifen e di medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Sublifen in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per quanto riguarda la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e chi si occupa di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### Sublifen contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

Il fentanil è metabolizzato dal CYP3A4. I farmaci che inibiscono l'attività del CYP3A4, quali gli antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina), gli agenti antifungini azolici (ad es. chetoconazolo, itraconazolo) o alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir) possono aumentare la biodisponibilità di fentanil, riducendone la clearance sistemica e intensificando o prolungando potenzialmente gli effetti oppiacei. Anche il succo di pompelmo è un noto inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione con agenti che inducono l'attività del CYP3A4 come antimicrobatterici (p. es. rifampina, rifabutina), anticonvulsivanti (p. es. carbamazepina, fenitoina e fenobarbital), fitoterapici (p. es. erba di San Giovanni, hypericum perforatum) può ridurre l'efficacia di fentanil. Gli induttori del CYP3A4 esercitano il loro effetto in maniera tempo-dipendente e possono impiegare almeno 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Viceversa, quando la somministrazione viene interrotta, l'induzione del CYP3A4 può richiedere almeno 2 settimane per calare. I pazienti trattati con fentanil che interrompono la terapia con induttori del CYP3A4 o ne riducono la dose possono essere a rischio di un'aumentata attività o tossicità del fentanil. Il fentanil deve quindi essere somministrato con cautela nei pazienti che in concomitanza assumono inibitori e/o induttori del CYP3A4.

L'uso concomitante di altri depressori del sistema nervoso centrale, quali altri derivati della morfina (analgesici e antitussivi), anestetici generali, rilassanti muscolo-scheletrici, antidepressivi sedativi, antistaminici H1 sedativi, barbiturici, ansiolitici (ad es. benzodiazepine), ipnotici, gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin), antipsicotici, clonidina e sostanze correlate possono produrre un aumento dell'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale, un aumentato rischio di sedazione, depressione respiratoria, ipotensione, coma e morte. Le dosi e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

L'alcol potenzia gli effetti sedativi degli analgesici a base di morfina, pertanto con Sublifen non è raccomandata la somministrazione concomitante di bevande alcoliche o di prodotti medicinali contenenti alcol.

Sublifen non è raccomandato nei pazienti che hanno assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) negli ultimi 14 giorni, in quanto è stato segnalato un potenziamento severo e imprevedibile da parte degli inibitori di MAO con analgesici oppiacei.

L'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppiacei (per esempio, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Tali medicinali possiedono un'elevata affinità con i recettori degli oppiacei dotati di attività intrinseca relativamente bassa e pertanto, producono un effetto parzialmente antagonista rispetto all'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da sospensione del farmaco nei pazienti dipendenti dagli oppiacei.

#### Farmaci serotoninergici

La somministrazione concomitante di fentanil con un agente serotoninergico, quale un Inibitore Selettivo della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) o un Inibitore della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (SNRI) o un Inibitore delle Monoamino Ossidasi (MAO) può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

La sicurezza del fentanil in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, con compromissione della fertilità nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il fentanil non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Il trattamento a lungo termine durante la gravidanza può causare sintomi di astinenza nei neonati.

Il fentanil non si deve usare durante il travaglio e il parto (compreso il taglio cesareo) in quanto il farmaco attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto o nel neonato.

#### Allattamento

Il fentanil è escreto nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Fentanil non deve essere usato nelle donne in allattamento e l'allattamento al seno può essere ripreso soltanto a distanza di almeno 5 giorni dall'ultima somministrazione di fentanil.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari con Sublifen.

Tuttavia, gli analgesici oppiacei condizionano la capacità fisica o mentale di eseguire attività potenzialmente pericolose, quali guidare o utilizzare macchinari. Ai pazienti deve essere consigliato di non guidare né utilizzare macchinari in caso di vertigini o sonnolenza o se si verificasse offuscamento o sdoppiamento della vista durante l'assunzione di Sublifen.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Con Sublifen sono prevedibili effetti indesiderati tipici degli oppiacei; essi tendono a ridursi di intensità con l'uso prolungato. Le potenziali reazioni avverse più gravi associate all'uso degli oppiacei sono depressione respiratoria (che potrebbe causare arresto respiratorio), ipotensione e shock.

Gli studi clinici su Sublifen erano tesi a valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento del dolore episodico intenso nei pazienti oncologici. Tutti i pazienti assumevano in concomitanza oppiacei come morfina a rilascio prolungato, ossicodone a rilascio prolungato o fentanil transdermico per il loro dolore persistente. Pertanto non è possibile identificare in maniera conclusiva gli effetti dovuti solo ad Sublifen.

Le reazioni avverse osservate più frequentemente con Sublifen includono le tipiche reazioni avverse agli oppiacei, come nausea, costipazione, sonnolenza e cefalea.

Elenco tabulato delle reazioni avverse osservate con Sublifen e/o altri composti contenenti fentanil: Le seguenti reazioni avverse osservate sono state segnalate con Sublifen e/o con altri composti contenenti fentanil durante studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione. Sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune da ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classe sistemico-organica	Reazione avversa per frequenza			
	Molto comune $\geq 1/10$	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia Calo dell'appetito	
Disturbi psichiatrici			Depressione Paranoia Stato confusionale Disorientamento Alterazioni dello stato mentale Ansia Umore euforico Disforia Labilità emotiva Disturbo dell'attenzione Insonnia	Allucinazione Farmacodipendenza Abuso di farmaci
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Cefalea Sonnolenza	Amnesia Parosmia Disgeusia Tremore Letargia Ipoestesia Disturbo del sonno	Convulsione Ridotto livello di coscienza Perdita di conoscenza

Patologie dell'occhio			Visione offuscata	
Patologie cardiache			Tachicardia Bradicardia	
Patologie vascolari			Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Dolore orofaringeo Costrizione alla gola	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Nausea	Stomatite Vomito Costipazione Secchezza delle fauci	Ulcere orali Ulcere gengivali Ulcere labiali Compromissione dello svuotamento gastrico Dolore addominale Dispepsia Fastidio allo stomaco Disturbo della lingua Stomatite aftosa	Gonfiore della lingua Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi	Lesioni cutanee Eruzioni cutanee Prurito allergico Prurito Sudorazione notturna Aumento della tendenza a sviluppare ecchimosi	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia Rigidità muscoloscheletrica Rigidità articolare	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Spossatezza	*Sindrome da sospensione Astenia Malessere	Rossore e vampate di calore Edema periferico Piressia Sindrome di astinenza neonatale Tolleranza al farmaco
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sovradosaggio accidentale	Cadute

*\* sintomi da sospensione di farmaci oppiacei quali nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione sono stati osservati in caso di somministrazione di fentanil per via transmurale*

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Tolleranza*

Con l'uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

### *Dipendenza da sostanze d'abuso*

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio da fentanil sono una intensificazione delle sue azioni farmacologiche, l'effetto più grave delle quali è la depressione respiratoria, che può causare arresto respiratorio. Può verificarsi anche coma.

Con il sovradosaggio di fentanil è stata osservata anche leucoencefalopatia tossica.

La gestione immediata del sovradosaggio da oppiacei include la rimozione dalla bocca di eventuali compresse sublinguali di Sublifen residue, la stimolazione fisica e verbale del paziente e la valutazione del livello di coscienza. Si deve stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree. Se necessario inserire una via respiratoria orofaringea o un tubo endotracheale, somministrare ossigeno e iniziare la ventilazione meccanica, secondo necessità. Mantenere adeguata temperatura corporea e somministrazione di fluido per via parenterale.

Per il trattamento del sovradosaggio accidentale in individui naïve agli oppiacei, si devono usare naloxone o altri antagonisti degli oppiacei, così come indicato da un punto di vista clinico e sulla base del relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. La somministrazione ripetuta di antagonisti degli oppiacei può essere necessaria se la durata della depressione respiratoria si prolunga.

Si deve prestare attenzione all'uso del naloxone o di altri antagonisti degli oppiacei per trattare il sovradosaggio nei pazienti sotto terapia con oppiacei, in quanto esiste rischio di incorrere nella sindrome di astinenza acuta.

Nel caso in cui si verifichi severa o persistente ipotensione, valutare l'ipovolemia e il problema deve essere gestito con idonea terapia mediante fluido per via parenterale.

Con il fentanil e altri oppiacei è stata segnalata rigidità muscolare che interferisce con la respirazione. In questa situazione, può risultare necessaria l'intubazione endotracheale, la ventilazione assistita e la somministrazione di antagonisti di oppiacei e di miorilassanti.

In caso di sovradosaggio di fentanil sono stati osservati episodi di respiro di Cheyne-Stokes, specialmente nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

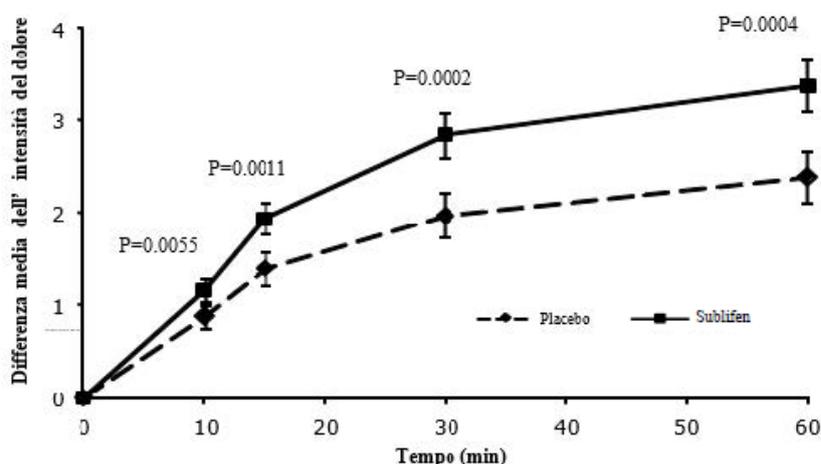
Categoria farmacoterapeutica: analgesici, oppiacei; derivati della fenilpiperidina. Codice ATC: N02AB03

Il fentanil è un potente analgesico  $\mu$ -oppiaceo, con rapida insorgenza di analgesia e breve durata d'azione. Come analgesico, il fentanil è all'incirca 100 volte più potente della morfina. Gli effetti secondari del fentanil sul sistema nervoso centrale (SNC) e sulla funzione respiratoria e gastrointestinale sono tipici degli analgesici oppiacei e sono considerati effetti di classe. Questi possono includere depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai livelli ematici della sostanza attiva; nei pazienti naïve agli oppiacei, minime concentrazioni sieriche analgesiche efficaci di fentanil sono comprese tra 0,3 e 1,2 ng/ml, mentre i livelli nel sangue di 10-20 ng/ml producono anestesia chirurgica e profonda depressione respiratoria.

In pazienti con dolore cronico da cancro che assumono dosi di mantenimento stabili di oppiacei, è stato evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della differenza dell'intensità del dolore con Sublifen rispetto a placebo, dopo 10 minuti dalla somministrazione in poi (vedere la figura 1 riportata sotto), con necessità significativamente inferiore di terapia analgesica "al bisogno".

Figura 1 Differenza media dell'intensità del dolore rispetto al basale ( $\pm$  SE) per Sublifen rispetto al placebo (misurato da 0 a 10 nella scala di Likert)



La sicurezza e l'efficacia di Sublifen sono state valutate in pazienti che assumevano il farmaco all'insorgenza del dolore episodico intenso. Un uso preventivo di Sublifen per prevenire episodi di dolore prevedibili non è stato valutato negli studi clinici.

Il fentanil, come tutti gli agonisti del recettore  $\mu$  degli oppiacei, produce depressione respiratoria dose dipendente. Questo rischio è maggiore nei soggetti naïve agli oppiacei rispetto ai pazienti che hanno avuto dolore severo o che ricevono terapia cronica a base di oppiacei. Il trattamento a lungo termine con oppiacei di solito causa assuefazione ai loro effetti secondari.

Mentre gli oppiacei in genere aumentano il tono della muscolatura liscia del tratto urinario, l'effetto finale tende ad essere variabile, producendo in alcuni casi urgenza minzionale, in altri, difficoltà di minzione.

Gli oppiacei aumentano il tono e riducono le contrazioni propulsive della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, causando il prolungamento del tempo di transito gastrointestinale, la qual cosa può essere alla base dell'effetto costipante del fentanil.

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o gonadi. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il fentanil è un farmaco altamente lipofilico, assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa orale e più lentamente attraverso il tratto gastrointestinale. Il fentanil somministrato per via orale comporta pronunciati effetti di primo passaggio epatico e intestinale.

### Distribuzione

Sublifen è una formulazione in compresse sublinguali a rapido dissolvimento. Il rapido assorbimento del fentanil si verifica nell'arco di circa 30 minuti dalla somministrazione di Sublifen. La biodisponibilità assoluta di Sublifen è risultata del 54%. Le concentrazioni plasmatiche massime medie del fentanil vanno da 0,2 a 1,3 ng/ml (dopo la somministrazione di 100-800 µg di Sublifen) e si raggiungono entro 22,5-240 minuti.

Circa l'80-85% del fentanil si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all'  $\alpha$ 1-glicoproteina e in misura minore ad albumina e lipoproteina. Il volume di distribuzione del fentanil allo steady-state è di circa 3-6 l/kg.

### Biotrasformazione

Il fentanil è principalmente metabolizzato via CYP3A4 in diversi metaboliti farmacologicamente inattivi, compreso il norfentanil. Entro 72 ore dalla somministrazione di fentanil per via endovenosa, circa il 75% della dose viene escreta nelle urine, principalmente come metaboliti, con meno del 10% come farmaco inalterato. Circa il 9% della dose è presente nelle feci, principalmente come metaboliti. La clearance totale plasmatica di fentanil è circa 0,5 l/h/kg.

### Eliminazione

Dopo la somministrazione di Sublifen, l'emivita di eliminazione primaria di fentanil è pari a circa 7 ore (range 3-12,5 ore) e l'emivita terminale è pari a circa 20 ore (range 11,5-25 ore).

La farmacocinetica di Sublifen è risultata proporzionale alla dose, nel range di dosi compreso tra 100 e 800 µg. Studi farmacocinetici hanno dimostrato che compresse multiple sono bioequivalenti a compresse singole della dose equivalente.

### Insufficienza renale/epatica

Una funzione epatica o renale compromessa può causare un aumento delle concentrazioni sieriche. Pazienti anziani, cachettici o in genere debilitati possono avere una clearance del fentanil inferiore, che potrebbe causare un'emivita finale più prolungata per il composto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati di farmacologia sulla sicurezza e sulla tossicità di dosi ripetute non rivelano un particolare pericolo per gli esseri umani, che non sia già contemplato in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità nei feti dei ratti. Gli effetti teratogenici, tuttavia, non sono stati dimostrati.

I test di mutagenesi nei batteri e nei roditori hanno ottenuto risultati negativi. Come altri oppiacei, il fentanil ha mostrato effetti mutageni in vitro sulle cellule di mammiferi. Un rischio mutageno con l'uso terapeutico sembra improbabile, poiché gli effetti sono stati indotti solo a concentrazioni molto alte.

Studi sulla carcinogenesi (bioassay alternativo dermico della durata di 26 settimane in topi transgenici TgAC; studio di cancerogenesi sottocutanea nei ratti della durata di 2 anni) con fentanil non hanno rivelato risultati indicativi di potenziale oncogenico. La valutazione di vetrini del cervello provenienti dallo studio di carcinogenesi nei ratti ha rivelato lesioni cerebrali in animali trattati con dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina silicizzata (E460/E551)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Magnesio stearato (E470b)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sublinguali di Sublifen sono confezionate in blister (PA/Al/PVC) a prova di bambino termosaldati ad una pellicola (Al/PET), contenuti in una confezione esterna di cartone.

Sublifen 100 microgrammi è disponibile in scatole da 5 x 1, 10 x 1 e 30 x 1 compresse

Sublifen 200 microgrammi è disponibile in scatole da 5 x 1, 10 x 1 e 30 x 1 compresse

Sublifen 300 microgrammi è disponibile in scatole da 10 x 1 e 30 x 1 compresse

Sublifen 400 microgrammi è disponibile in scatole da 5 x 1, 10 x 1 e 30 x 1 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I materiali di rifiuto devono essere smaltiti in maniera sicura. I pazienti e coloro che li assistono devono essere esortati a restituire eventuale prodotto non utilizzato alla farmacia, dove deve essere smaltito sulla base delle normative nazionali e locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria

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

049018017 – 100 microgrammi compresse sublinguali, 5x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018029 – 100 microgrammi compresse sublinguali, 10x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018031 – 100 microgrammi compresse sublinguali, 30x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018043 – 200 microgrammi compresse sublinguali, 5x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018056 – 200 microgrammi compresse sublinguali, 10x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018068 – 200 microgrammi compresse sublinguali, 30x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018070 – 300 microgrammi compresse sublinguali, 10x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018082 – 300 microgrammi compresse sublinguali, 30x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018094 – 400 microgrammi compresse sublinguali, 5x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018106 – 400 microgrammi compresse sublinguali, 10x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

049018118 – 400 microgrammi compresse sublinguali, 30x1 compresse in blister PA/Al/PVC/Al/PET

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Gennaio 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

05/2024