

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PecFent 100 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 1 000 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)
1 dawka (100 mikrolitrów) zawiera 100 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)
Każda butelka zawiera 1,55 ml (1,55 mg fentanylu), co pozwala na dostarczenie 8 dawek po 100 mikrogramów

Substancje pomocnicze

Każda dawka zawiera 0,02 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, roztwór (aerozol do nosa)

Przezroczysty do prawie przezroczystego, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu PecFent jest wskazane przy kontroli bólu przebijającego (ang. breakthrough pain (BTP)) u dorosłych, u których stosuje się podtrzymujące leczenie opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym. Ból przebijający jest przejściowym nasileniem bólu, które występuje na tle kontrolowanego w inny sposób bólu przewlekłego.

Pacjenci otrzymujący leczenie podtrzymujące opioidami to pacjenci, którzy przyjmują doustnie przynajmniej 60 mg morfiny na dobę, fentanyl przezskórnie w dawce przynajmniej 25 mikrogramów na godzinę, przynajmniej 30 mg oksykodonu na dobę, doustnie przynajmniej 8 mg hydromorfonu na dobę lub równoważną dawkę innego opioidu przez tydzień lub dłużej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i stosować pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii opioidowej u pacjentów z chorobą nowotworową. Lekarz musi pamiętać o możliwości nadużycia fentanylu.

Dawkowanie

Dawka produktu PecFent powinna zostać ustalona indywidualnie do uzyskania “skutecznej” dawki, która zapewni przy dwóch kolejnych epizodach bólu przebijającego odpowiednią kontrolę bólu przy minimalnych działaniach niepożądanych, bez nadmiernych (lub nieakceptowalnych) działań niepożądanych. Skuteczność podanej dawki należy ocenić po upływie 30 minut.

Do momentu osiągnięcia skutecznej dawki należy uważnie obserwować pacjentów.

Jedna dawka produktu PecFent może oznaczać 1 rozpylenie (dawka 100 mikrogramów lub 400 mikrogramów) lub 2 rozpylenia (dawka 200 mikrogramów lub 800 mikrogramów) w jednakowej dawce (100 mikrogramów lub 400 mikrogramów).

Pacjenci nie powinni przyjmować więcej niż 4 dawki na dobę. Pacjenci powinni odczekać przynajmniej 4 godziny od przyjęcia dawki przed kolejnym zastosowaniem produktu PecFent w celu leczenia bólu przebijającego.

Dawka początkowa

- Dawka początkowa produktu PecFent w leczeniu epizodów bólu przebijającego wynosi zawsze 100 mikrogramów (jedno rozpylenie), nawet jeżeli u pacjenta stosowano wcześniej w leczeniu bólu przebijającego inne produkty zawierające fentanyl.
- Pacjenci powinni odczekać przynajmniej 4 godziny przed kolejnym zastosowaniem produktu PecFent w celu leczenia bólu przebijającego.

Sposób ustalania dawki

- Należy przepisać pacjentowi jedno opakowanie (8 rozpyleń) produktu PecFent 100 mikrogramów/dawkę zapewniające możliwość ustalenia dawki początkowej .
- Pacjenci, u których dawka początkowa wynosi 100 mikrogramów i u których istnieje konieczność zwiększenia dawki w związku z brakiem działania, mogą zostać poinstruowani o możliwości zastosowania w czasie kolejnego epizodu bólu przebijającego dwóch rozpyleń w dawce 100 mikrogramów (po jednym do każdego nozdrza). Jeżeli zastosowana dawka jest nieskuteczna, można przepisać pacjentowi opakowanie produktu PecFent 400 mikrogramów/dawkę i poinstruować, aby przyjął jedną dawkę (1 rozpylenie) produktu w dawce 400 mikrogramów przy kolejnym epizodzie bólu. Jeżeli zastosowana dawka okaże się nieskuteczna, należy poinstruować pacjenta o zwiększeniu dawki do dwóch rozpyleń 400 mikrogramów (po jednym do każdego nozdrza).
- Od momentu rozpoczęcia leczenia, pacjentów należy poddać dokładnej obserwacji i przeprowadzać ustalanie dawki produktu do momentu osiągnięcia i potwierdzenia skutecznej dawki w czasie dwóch kolejnych epizodów bólu przebijającego.

Ustalanie dawki u pacjentów dokonujących zmiany z produktów zawierających fentanyl o natychmiastowym uwalnianiu

Mogą występować zasadnicze różnice pomiędzy profilem farmakokinetycznym produktów zawierających fentanyl o natychmiastowym uwalnianiu, których skutkiem są klinicznie istotne różnice pomiędzy szybkością i wydajnością wchłaniania fentanylu. W związku z tym, w przypadku zmiany pomiędzy produktami zawierającymi fentanyl zalecanymi w leczeniu bólu przebijającego, włączając w to produkty do podawania do nosa, bardzo ważne jest, aby ponownie ustalić dawkę z wykorzystaniem nowego produktu, a nie podawać identycznej dawki (w mikrogramach).

Leczenie podtrzymujące

W momencie określenia skutecznej dawki podczas jej ustalania, pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie tej dawki w ilości do maksymalnie 4 dawek na dobę.

Ponowne ustalanie dawki

W zasadzie, dawka podtrzymująca produktu PecFent powinna zostać zwiększona wyłącznie, jeżeli stosowana dawka nie zapewnia odpowiedniej kontroli bólu przebijającego w czasie kolejnych kilku epizodów.

Jeżeli u pacjenta występują więcej niż 4 epizody bólu przebijającego w ciągu 24 godzin, konieczne może być przeprowadzenie oceny dawki opioidów stosowanych w kontroli bólu podstawowego.

Jeżeli działania niepożądane są nieakceptowalne lub mają charakter przewlekły, należy obniżyć dawkę lub zastąpić produkt PecFent innym środkiem przeciwbólowym.

Przerwanie leczenia

Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PecFent, jeżeli u pacjenta nie występują już epizody bólu przebijającego. Leczenie przewlekłego bólu podstawowego powinno odbywać się zgodnie z zaleceniami lekarza.

Gdy wymagane jest zaprzestanie wszystkich terapii opioidami, pacjent musi pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, gdyż w celu uniknięcia wystąpienia ostrych objawów z odstawienia konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki opioidów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego PecFent u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W programie badań klinicznych produktu PecFent, 104 (26,1%) pacjentów było w wieku powyżej 60 lat, 67 (16,8%) w wieku powyżej 65 lat i 15 (3,8%) w wieku powyżej 75 lat. Nie stwierdzono zmniejszenia dawki osiąganego przy ustalaniu dawki lub większej ilości objawów niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku. Niezależnie od tego, ze względu na istotną rolę nerek i wątroby w metabolizmie i klirensie fentanylu, należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu PecFent u pacjentów w podeszłym wieku. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki produktu PecFent u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność wątroby lub nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PecFent u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punktu 4.4).

Sposób podawania

Produkt PecFent jest przeznaczony wyłącznie do podawania donosowego.

Produkt PecFent może być podawany w dawkach 100, 200, 400 oraz 800 mikrogramów, zgodnie z poniższą tabelą:

Wymagana dawka (mikrogramy)	Moc produktu (mikrogramy)	Ilość
100	100	Jedno rozpylenie do jednego nozdrza
200	100	Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy
400	400	Jedno rozpylenie do jednego nozdrza
800	400	Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy

Butelka powinna zostać wyjęta z opakowania zabezpieczającego przed dziećmi bezpośrednio przed użyciem. Należy zdjąć nakrywkę ochronną. Należy sprawdzić działanie butelki przed użyciem, poprzez przytrzymanie jej w pozycji pionowej i zaciskanie oraz rozluźnianie uchwytu palców na obu stronach dyszy, do momentu, kiedy zielony słupek ukaże się w okienku licznika (powinien być widoczny po czterech rozpyleniach).

Jeżeli produkt nie był używany przez okres czasu dłuższy niż 5 dni, lub jeżeli upłynęło więcej niż 14 dni od pierwszego użycia, należy wyrzucić butelkę produktu PecFent.

Aby podać produkt PecFent, należy umieścić dyszę płytko (około 1 cm) w nozdrzu i skierować ją lekko w kierunku przegrody nosowej. Rozpylenie odbywa się poprzez naciśnięcie i rozluźnienie

nacisku palców na obu stronach dyszy. Słyszalne będzie kliknięcie i na liczniku pojawi się liczba większa o jeden od poprzedniej.

Należy poinformować pacjentów, że mogą nie poczuć samego rozpylenia i że powinni upewnić się, że rozpylenie się odbyło w oparciu o słyszalne kliknięcie i zwiększoną o jeden liczbę na liczniku.

Krople rozpylonego produktu PecFent tworzą w nosie żel. Pacjenci powinni unikać wydmuchiwania nosa bezpośrednio po podaniu produktu PecFent.

Należy założyć nakrywkę ochronną po każdym użyciu. Aby zapewnić bezpieczne przechowywanie, butelka powinna zostać umieszczona w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie u pacjentów, którzy nie zażywali wcześniej opioidów.

Ciężka depresja oddechowa lub ciężka obturacyjna choroba płuc.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że produkt PecFent zawiera substancję czynną w ilości, która może być śmiertelna dla dziecka. W związku z tym należy przechowywać produkt PecFent w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Aby zminimalizować ryzyko działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem opioidów i określić skuteczną dawkę, podczas dostosowywania dawki leku konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów przez personel medyczny.

Ważne jest ustabilizowanie długotrwałego leczenia opioidami wykorzystywanymi w leczeniu pacjenta przed rozpoczęciem stosowania produktu PecFent.

Depresja oddechowa

W związku ze stosowaniem fentanylu istnieje klinicznie istotne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. U pacjentów z bólem leczonych opioidami rozwija się tolerancja na depresję oddechową, dlatego ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u tych pacjentów jest zmniejszone. Jednoczesne stosowanie produktów działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy może zwiększać ryzyko wystąpienia depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Przewlekła choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, fentanyl może wywoływać więcej ciężkich działań niepożądanych. U tych pacjentów opioidy mogą zmniejszyć napęd oddechowy i zwiększyć opór oddechowy.

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Produkt PecFent należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na ośrodkowy efekt retencji CO₂, takich jak osoby ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub z zaburzeniami świadomości. Opioidy mogą zaciemniać obraz kliniczny u pacjentów z urazami głowy i powinny być stosowane wyłącznie, jeżeli jest to konieczne ze względów klinicznych.

Choroby serca

Fentanyl podawany dożylnie może spowodować bradykardię. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fentanylu u pacjentów z istniejącą wcześniej bradyarytmią.

Niewydolność nerek lub wątroby

Dodatkowo, produkt PecFent należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Nie oceniono wpływu niewydolności wątroby i nerek na

farmakokinetykę produktu; jednakże wykazano, że przy podaniu dożylnym klirens fentanylu był zmieniony w przypadku niewydolności nerek i wątroby na skutek zmian klirensu ogólnoustrojowego oraz białek osocza. W związku z tym należy zachować ostrożność przy dopasowywaniu dawki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z hipowolemią i hipotonią.

Możliwość nadużycia i tolerancja

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak fentanyl, może rozwinąć się tolerancja na produkt. Jednakże, przypadki uzależnienia jatrogennego w wyniku stosowania opioidów w leczeniu są rzadkie.

Należy poinformować sportowców, że leczenie fentanylem może prowadzić do pozytywnych wyników w teście na doping.

Droga podania

Produkt PecFent jest przeznaczony wyłącznie do podawania donosowego. I nie może być podawany w żaden inny sposób. W związku z fizyczno-chemicznymi właściwościami substancji pomocniczych zawartych w tej postaci leku, należy w szczególności unikać podawania produktu dożylnie i dotętniczo.

Stan jamy nosowej

Jeśli podczas stosowania produktu PecFent u pacjenta występują nawracające krwawienia z nosa lub uczucie dyskomfortu w nosie, należy rozważyć inną drogę podawania produktów stosowanych w leczeniu bólu przebijającego.

Substancje pomocnicze w produkcie PecFent

Produkt PecFent zawiera para-hydroksybenzoesan propylu (E216). U niektórych pacjentów może on powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione) i w wyjątkowych przypadkach skurcz oskrzeli (w przypadku nieprawidłowego podania produktu).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fentanyl metabolizowany jest głównie przez izoenzym 3A4 ludzkiego cytochromu P450 (CYP3A4), zatem potencjalne interakcje mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania produktu PecFent z substancjami wpływającymi na aktywność CYP3A4. Równoczesne podawanie z substancjami indukującymi aktywność 3A4 może zmniejszać skuteczność produktu PecFent. Jednoczesne stosowanie produktu PecFent z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawir, ketokonazol, itraconazol, troleandomycyna, klarytromycyna i nelfinawir) lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, sok grejpfrutowy i werapamil) może spowodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu, który może spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, w tym depresji oddechowej prowadzącej do śmierci. Pacjenci otrzymujący produkt PecFent jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 powinni być uważnie obserwowani przez dłuższy czas. Zwiększenie dawek należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.

Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z innymi opioidami, substancjami uspokajającymi lub nasennymi, znieczulającymi ogólnie, pochodnymi fenotiazyny, lekami trankwilizującymi, zwiotczającymi mięśnie szkieletowe, lekami przeciwhistaminowymi o działaniu uspokajającym oraz alkoholem może prowadzić do addytywnego działania hamującego.

Nie zaleca się stosowania produktu PecFent u pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) w ciągu ostatnich 14 dni, ponieważ zgłaszano ciężkie i niespodziewane nasilenie działania opioidowych środków przeciwbólowych przez inhibitory MAO.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie częściowych agonistów/antagonistów receptorów opioidowych (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny). Charakteryzują się one dużym powinowactwem do receptorów opioidowych i stosunkowo niską aktywnością wewnętrzną, dlatego częściowo hamują przeciwbólowe działanie fentanylu oraz w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów mogą spowodować objawy z odstawienia.

Wykazano, że równoczesne stosowanie donosowo oksymetazoliny obniża wchłanianie produktu PecFent (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie zaleca się równoczesnego stosowania leków obkurczających naczynia podczas ustalania dawki, jako że może to prowadzić do ustalenia przez pacjenta dawki większej niż wymagana. Leczenie podtrzymujące produktem PecFent może być również mniej skuteczne u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa, przy równoczesnym podawaniu leków obkurczających naczynia. W takim przypadku należy zalecić pacjentowi zaprzestanie stosowania środków obkurczających naczynia.

W badaniach klinicznych nie oceniono jednoczesnego stosowania produktu PecFent oraz innych produktów leczniczych podawanych donosowo (innych niż oksymetazolina). Należy unikać stosowania innych leków podawanych donosowo w ciągu 15 minut od podania produktu PecFent.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu PecFent nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W wyniku długotrwałego leczenia, fentanyl może wywołać objawy z odstawienia u niemowlęcia. Nie należy stosować fentanylu podczas porodu (włącznie z cesarskim cięciem), ponieważ przenika on przez łożysko i może powodować depresję oddechową u płodu. Podając produkt PecFent należy zapewnić łatwy dostęp do antidotum odpowiedniego dla dziecka.

Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka matki i może powodować uspokojenie polekowe oraz depresję oddechową u karmionego piersią dziecka. Fentanyl nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią i w ciągu 48 godzin od ostatniego podania fentanylu.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu fentanylu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Jednakże opioidowe substancje przeciwbólowe mogą wpływać na umysłową i (lub) fizyczną zdolność do prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych lub nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, jeśli zaobserwują u siebie senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia lub inne działania niepożądane, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie stosowania produktu PecFent można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych typowych dla opioidów. Często, większość z nich ustępuje lub zmniejsza się ich nasilenie podczas

ciągłego stosowania produktu leczniczego, po dopasowaniu właściwej dawki. Do najcięższych działań niepożądanych należy depresja oddechowa (mogąca prowadzić do bezdechu lub zatrzymania oddychania), depresja układu krążenia, hipotonia oraz wstrząs, dlatego wszystkich pacjentów należy ściśle obserwować czy występują u nich takie objawy.

Badania kliniczne produktu PecFent zostały zaplanowane tak, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w leczeniu bólu przebijającego. Wszyscy pacjenci, w celu uśmierzenia bólu przewlekłego, przyjmowali jednocześnie opioidy, takie jak morfina o przedłużonym uwalnianiu lub fentanyl w postaci systemu transdermalnego. Dlatego też, nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie działań właściwych tylko dla produktu PecFent.

Określone w trakcie badań klinicznych II i III fazy działania niepożądane występujące przynajmniej prawdopodobnie w związku z leczeniem produktem wymienione są w poniższej tabeli (częstość występowania zdefiniowana jest jako bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie płuc Zapalenie jamy nosowo-gardłowej Zapalenie gardła Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie Hiperglikemia Zmniejszony apetyt Zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Dezorientacja	Nadużywanie leków Delirium Omamy Stan splątania Depresja Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi Niepokój Nastroj euforyczny Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku Zawroty głowy Senność Ból głowy	Utrata przytomności Obniżony poziom świadomości Drgawki Brak smaku Brak węchu Zaburzenia pamięci Węch opaczny Zaburzenia mowy Uspokojenie Apatia Drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia serca		Sinica

	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe		Niewydolność sercowo-naczyniowa Obrzęk limfatyczny Hipotonia Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa Wodnisty wyciek z nosa Uczucie dyskomfortu w nosie	Niedrożność górnych dróg oddechowych Ból gardłowo-krtaniowy Ból nosa Zaburzenia dotyczące błony śluzowej nosa Kaszel Duszność Kichanie Przekrwienie górnych dróg oddechowych Przekrwienie błony śluzowej nosa Hipestezja jamy nosowej Podrażnienie gardła Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła Suchość w nosie
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Nudności Zaparcie	Perforacja jelit Zapalenie otrzewnej Niedoczulica jamy ustnej Czucie nieprawidłowe w obrębie jamy ustnej Biegunka Odruchy wymiotne Ból brzucha Zaburzenia dotyczące języka Owrzodzenie ust Niestrawność Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Nadmierne pocenie się Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Drżenia mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bezmocz Dyzuria Białkomocz Trudności w oddawaniu moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok pochwowy

	Często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w klatce piersiowej o pochodzeniu innym niż sercowe Astenia Dreszcze Obrzęk twarzy Obrzęk obwodowy Zaburzenia chodu Gorączka Zmęczenie Złe samopoczucie Pragnienie
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie liczby płytek krwi Zwiększenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki Celowe nieprawidłowe stosowanie leków Nieprawidłowe leczenie

4.9 Przedawkowanie

Przewiduje się, że objawy przedawkowania fentanylu podawanego donosowo są podobne do występujących po dożylnym podaniu fentanylu i innych opioidów i odpowiadają jego nasilonemu działaniu farmakologicznemu z najcięższym działaniem w postaci depresji oddechowej.

Natychmiastowe postępowanie w przypadku przedawkowania opioidów obejmuje m.in. zapewnienie drożności dróg oddechowych, fizyczną i werbalną stymulację pacjenta, ocenę poziomu świadomości, poziomu wentylacji oraz stanu układu krążenia pacjenta oraz zastosowanie, jeżeli jest to konieczne, wspomaganej wentylacji.

Przy leczeniu przedawkowania (przypadkowe połknięcie) przez osobę, która nie przyjmuje opioidów, należy wykonać wkłucie dożylnie i podać nalokson lub innego antagonistę receptorów opioidowych, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Czas trwania depresji układu oddechowego po przedawkowaniu może być dłuższy niż czas działania antagonistów receptorów opioidowych (np. czas półtrwania naloksonu waha się od 30 do 81 minut) i konieczne może być powtórne ich podanie. W takim wypadku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego antagonisty receptorów opioidowych w celu uzyskania szczegółów dotyczących stosowania.

Przy leczeniu przedawkowania u pacjentów leczonych uprzednio opioidami należy wykonać wkłucie dożylnie. W niektórych przypadkach konieczne może być zastosowanie naloksonu lub innych antagonistów receptorów opioidowych, jednak jest to związane z ryzykiem rozwoju ostrego zespołu odstawienia.

Należy zauważyć, że chociaż obserwowano istotne statystycznie podniesienie poziomu C_{max} po drugiej dawce produktu PecFent podawanego po godzinie lub dwóch od pierwszej dawki, wzrost ten nie jest wystarczająco duży, aby stanowił podstawę do klinicznie istotnej kumulacji lub nadmiernej ekspozycji, co stwarza szeroki margines bezpieczeństwa przy zalecanym stosowaniu dawki co cztery godziny.

Chociaż nie obserwowano występowania sztywności mięśni, która mogłaby wpływać na proces oddychania po podaniu produktu PecFent, jest to możliwe po zastosowaniu fentanylu i innych opioidów. W razie wystąpienia, należy zastosować wspomaganą wentylację, podać antagonistę receptorów opioidowych i w ostateczności podać środek hamujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; pochodne fenylopiperydy, kod ATC: N02A-B03.

Mechanizm działania

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym wykazującym powinowactwo przede wszystkim do opioidowych receptorów μ . Jego głównymi działaniami leczniczymi są zniesienie czucia bólu i uspokojenie. Wtórnymi działaniami farmakologicznymi fentanylu są depresja układu oddechowego, bradykardia, hipotermia, zaparcie, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne i euforia.

Działanie farmakodynamiczne

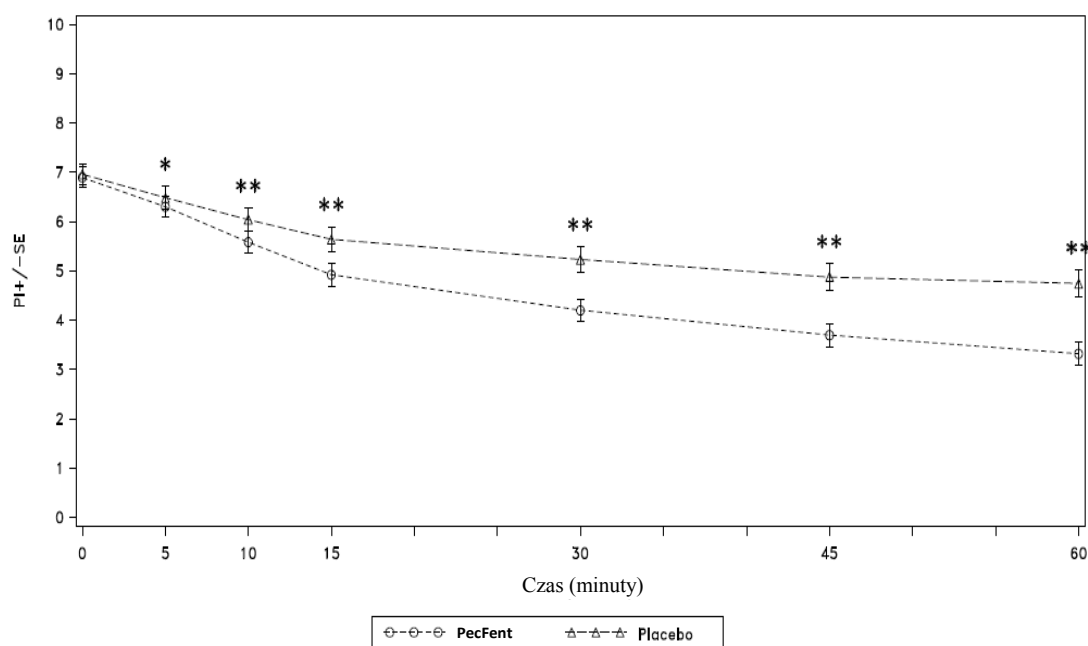
Badanie krzyżowe o charakterze podwójnie ślepej próby, randomizowane, kontrolowane z wykorzystaniem placebo zostało przeprowadzone na 114 pacjentach, którzy podczas leczenia podtrzymującego opioidami doświadczali średnio 1 do 4 epizodów bólu przebiegającego na dobę. Pacjenci zostali włączeni do początkowej, otwartej fazy badania, w której ustalano dawkę w celu określenia skutecznej dawki produktu PecFent (Badanie CP043). Pacjenci przystępujący do fazy podwójnie zaślepionej byli leczeni podczas maksymalnie 10 epizodów bólu przebiegającego w losowy sposób produktem PecFent (7 epizodów) lub placebo (3 epizody).

Spośród pacjentów, którzy przystąpili do fazy ustalania dawki, tylko 7 (6,1 %) nie było w stanie uczestniczyć w procesie ustalania dawki w związku z brakiem skuteczności, natomiast 6 (5,3 %) wycofało się z badania ze względu na objawy niepożądane.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było porównanie różnicy w sumarycznej intensywności bólu po 30 minutach od podania (SPID₃₀), która wyniosła 6,57 w epizodach bólu leczonych produktem PecFent, w porównaniu do 4,45 dla placebo ($p < 0,0001$). Wartość SPID dla epizodów leczonych produktem PecFent była również znacząco różna od placebo po 10, 15, 45 i 60 minutach po podaniu.

Średnie wartości intensywności bólu (73 pacjentów) dla wszystkich epizodów leczonych produktem PecFent (459 epizodów) w porównaniu do takich, przy których zostało podane placebo (200 epizodów) były istotnie niższe w 5, 10, 15, 30, 45 i 60 minut po podaniu (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1: Wartości Średniej ($\pm$ SE) Intensywności Bólu w każdym punkcie czasowym (populacja mITT, ang. modified Intent-to-Treat)



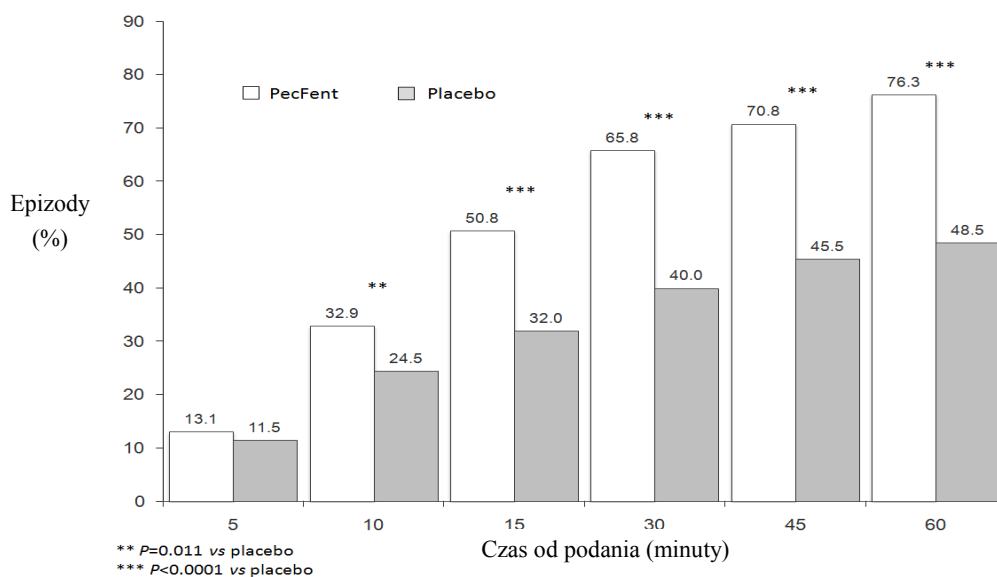
Uwaga: Wartości Intensywności Bólu (średnia dla średnich jednostkowych) po podaniu produktu PecFent lub placebo.

* Znacząca różnica wykryta przy alfa na poziomie $\leq 0,05$ po podaniu produktu PecFent lub placebo w danym punkcie czasowym.

** Znacząca różnica wykryta przy alfa na poziomie $\leq 0,01$ po podaniu produktu PecFent lub placebo w danym punkcie czasowym.

Wyższa skuteczność produktu PecFent od placebo została dodatkowo udowodniona przez dane z drugorzędowych punktów końcowych, włączając w to ilość epizodów bólu przebiegającego z klinicznie istotną ulgą w bólu, zdefiniowaną jako obniżenie intensywności bólu o przynajmniej 2 punkty (Rysunek 2).

Rysunek 2: Klinicznie istotna ulga w bólu – PecFent vs placebo: % epizodów u pacjentów, u których wystąpiło obniżenie intensywności bólu o ≥ 2 punkty.



W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z kontrolą aktywną (Badanie 044), zaprojektowanym podobnie do Badania 043, przeprowadzonym na pacjentach z tolerancją opioidów z przebijającym bólem nowotworowym, przy stałych dawkach i przy regularnym przyjmowaniu opioidów, wykazano, że produkt PecFent jest bardziej skuteczny od siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IRMS, ang. immediate-release morphine sulfate). Wyższa skuteczność została wykazana poprzez pierwszorzędowy punkt końcowy, Różnicę w Intensywności Bólu, która wyniosła w czasie 15 minut 3,02 u pacjentów leczonych produktem PecFent w porównaniu do 2,69 u pacjentów otrzymujących IRMS ($p=0,0396$).

W długoterminowym, otwartym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa (Badanie 045), 355 pacjentów uczestniczyło w 16 tygodniowym cyklu leczenia, podczas którego wystąpiły 42 227 epizody przebiegającego bólu nowotworowego, które były leczone produktem PecFent. Stu z tych pacjentów kontynuowało leczenie w przedłużeniu badania przez okres do 26 miesięcy. Z 355 pacjentów leczonych w otwartej fazie badania, 90 % nie wymagało zwiększenia dawki.

W randomizowanym, kontrolowanym z wykorzystaniem placebo badaniu (CP043) 9,4% na 459 pacjentach leczonych produktem PecFent z powodu epizodów bólu przebijającego, u 73 pacjentów zaistniała konieczność podania jakichkolwiek dalszych leków w ciągu 60 minut od podania dawki. Podczas długoterminowego, otwartego badania (CP045) odsetek ten wyniósł 6,0 % z 42 227 epizodów u 355 pacjentów leczonych produktem PecFent przez nie więcej niż 159 dni leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne wprowadzenie

Fentanyl jest substancją wysoce lipofilną, która może być bardzo szybko wchłaniana poprzez błonę śluzową nosa i wolniej poprzez układ pokarmowy. Fentanyl podlega metabolizmowi w wątrobie i jelitach w czasie pierwszego przejścia, a metabolity nie mają wpływu na działania lecznicze fentanylu.

Produkt PecFent wykorzystuje system dostarczania leku PecSys do modulacji dostarczania i wchłaniania fentanylu. System PecSys pozwala na rozpylenie produktu na centralną część jamy nosowej w postaci drobnej mgiełki, która żeluje się w kontakcie z jonami wapnia obecnymi na błonie śluzowej nosa. Fentanyl ulega dyfuzji z żelu i jest absorbowany przez błonę śluzową nosa; to modulowane przez żel wchłanianie fentanylu ogranicza najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}), pozwalając jednocześnie osiągnąć tę wartość w krótkim czasie (T_{max}).

Nie oceniono wpływu niewydolności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu PecFent.

Wchłanianie

W badaniu farmakokinetycznym porównującym produkt PecFent (100, 200, 400 oraz 800 mikrogramów) z doustnym, wchłanianym przez błonę śluzową cytrynianem fentanylu (OTFC, 200 mikrogramów), wykazano że fentanyl jest szybko wchłaniany po pojedynczej dawce donosowej produktu PecFent, z medianą T_{max} w zakresie 15 do 21 minut (T_{max} dla OTFC wyniosło około 90 minut). Występowała znacząca zmienność farmakokinetyki fentanylu zarówno dla produktu PecFent jak i dla OTFC. Relatywna biodostępność fentanylu przy leczeniu produktem PecFent w porównaniu do leczenia OTFC 200 mikrogramów wynosiła około 120 %.

Najważniejsze parametry farmakokinetyczne zostały przedstawione w poniższej tabeli.

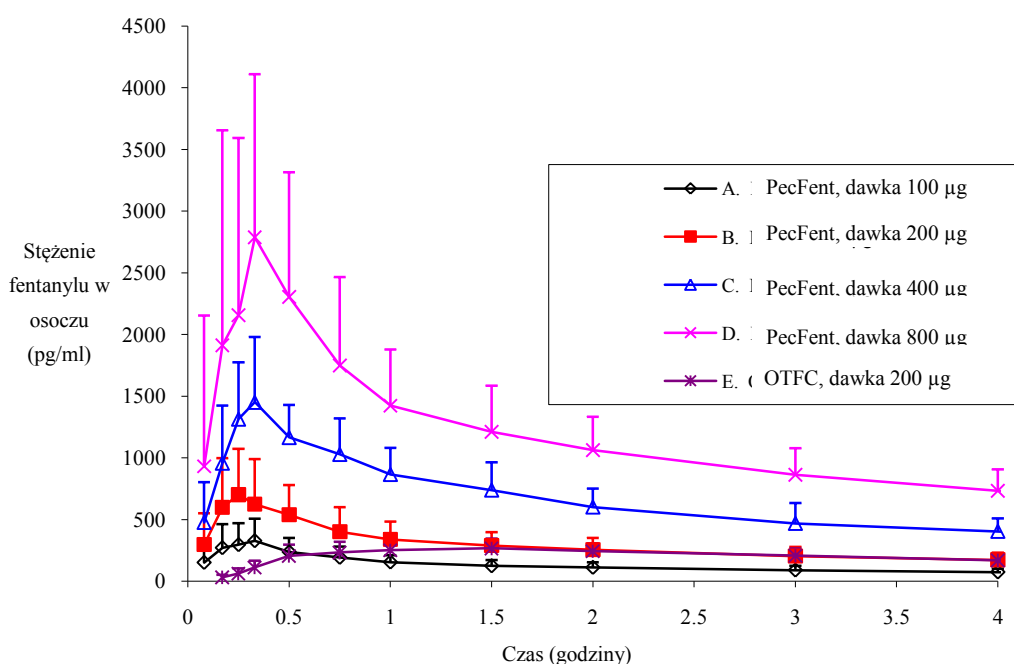
Parametry farmakokinetyczne i dorosłych pacjentów otrzymujących produkt PecFent lub OTFC

Parametry farmakokinetyczne (średnia (%CV))	PecFent				OTFC
	100 mikrogramów	200 mikrogramów	400 mikrogramów	800 mikrogramów	200 mikrogramów
T _{max} (godziny)*	0,33 (0,08-1,50)	0,25 (0,17-1,60)	0,35 (0,25-0,75)	0,34 (0,17-3,00)	1,50 (0,50-8,00)
C _{max} (pg/ml)	351,5 (51,3)	780,8 (48,4)	1552,1 (26,2)	2844,0 (56,0)	317,4 (29,9)
AUC (pg.godzina/ml)	2460,5 (17,9)	4359,9 (29,8)	7513,4 (26,7)	17272 (48,9)	3735,0 (32,8)
t _{1/2} (godzina)	21,9 (13,6)	24,9 (51,3)	15,0 (24,7)	24,9 (92,5)	18,6 (31,4)

*Dane dla T_{max} przedstawiono jako medianę (zakres).

Krzywe stężenia dla każdej dawki mają podobny kształt, z obserwowalnym zwiększeniem stężenia fentanylu w osoczu wraz ze wzrostem dawki. Zależność od dawki wykazano dla C_{max} oraz pola powierzchni pod krzywą (AUC) w zakresie dawek od 100 mikrogramów do 800 mikrogramów (patrz Rysunek 3). W przypadku zmiany produktu leczniczego na PecFent z innego produktu zawierającego fentanyl, stosowanego w leczeniu bólu przebijającego, za względu na znaczne różnice biodostępności pomiędzy produktami konieczne jest niezależne dopasowanie dawki produktu PecFent.

Rysunek 3: Średnie stężenia fentanylu w osoczu po pojedynczych dawkach produktu PecFent i OTFC u osób zdrowych



Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w celu oceny wchłaniania i tolerancji pojedynczej dawki produktu PecFent u pacjentów z wywoływaniem przez pyłki, sezonowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, w porównaniu do pacjentów nieeksponowanych na alergen, pacjentów po ostrej ekspozycji (zapalenie błony śluzowej) oraz po ostrej ekspozycji i późniejszym leczeniu oksymetazoliną.

Nie wystąpiła istotna klinicznie zależność pomiędzy ostrym zapaleniem błony śluzowej nosa, a wartościami $C_{\max}$, $T_{\max}$ lub całkowitą ekspozycją na fentanyl, porównując osoby nieekspozowane z osobami podlegającymi ostrej ekspozycji. Po leczeniu ostrego zapalenia błony śluzowej nosa oksymetazoliną, nastąpiło obniżenie wartości $C_{\max}$ i ekspozycji oraz podniesienie wartości $T_{\max}$, w sposób statystycznie oraz prawdopodobnie klinicznie istotny.

Dystrybucja

Fentanyl jest substancją wysoce lipofilną i jest dobrze dystrybuowany poza układem krwionośnym, z dużą pozorną objętością dystrybucji. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że po wchłonięciu fentanyl jest szybko dystrybuowany do mózgu, serca, płuc, nerek i śledziony, a następnie podlega wolniejszej redystrybucji do mięśni i tkanki tłuszczowej.

80 – 85 % fentanylu wiąże się z białkami osocza. Głównym białkiem wiążącym jest alfa-1-kwaśna glikoproteina, jednak zarówno albumina jak i lipoproteiny uczestniczą w tym procesie. Wolna frakcja fentanylu wzrasta przy kwasicy.

Biotransformacja

W badaniach klinicznych nie został scharakteryzowany szlak metaboliczny wykorzystywany po donosowym podaniu produktu PecFent. Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzym cytochromu CYP3A4 do norfentanylu. Główny metabolit, norfentanyl, jest nieaktywny w badaniach na zwierzętach. Jest on eliminowany w ponad 90 % na drodze biotransformacji do N-dealkilowanych i hydroksylowanych nieaktywnych metabolitów.

Wydalanie

Rozkład fentanylu po podaniu donosowym produktu PecFent nie został scharakteryzowany w badaniu rozkładu masy. Mniej niż 7 % podanej dawki fentanylu wydalone jest z moczem w postaci niezmięnionej substancji czynnej. Około 1 % dawki wydalone jest z kałem w postaci niezmięnionej substancji czynnej. Metabolity wydalone są z głównie z moczem, natomiast wydalanie z kałem pełni mniejszą rolę.

Całkowity klirens osoczowy fentanylu po podaniu dożylnym wynosił około 42 l/h.

Liniowość/nieliniowość dawki

Wykazano zależność $C_{\max}$ i AUC od dawki w zakresie dawek od 100 mikrogramów do 800 mikrogramów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksykologiczne nad wpływem na rozwój zarodkowo-płodowy przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały powstawania w związku z podawaną substancją zniekształceń lub zmian rozwojowych przypodawaniu produktu w okresie organogenezy.

W badaniu nad płodnością oraz wczesnym rozwojem embrionalnym u szczurów, przy dużych dawkach (300 mikrogramów/kg/dobę, *s.c.*) zaobserwowano wpływ na osobniki męskie, co jest spójne z działaniem sedatywnym w badaniach na zwierzętach.

Badania na samicach szczurów, przy ekspozycji pre- oraz postnatalnej wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność zarodków w dawkach powodujących ciężką toksyczność matczyną. Późniejsze badania wykazały, że dawki toksyczne dla matek w potomstwie F1

spowodowały opóźnienie rozwoju fizycznego, czucia, odruchów i zachowania. Obserwowane działanie może być pośrednim skutkiem zmiany opieki matczynej i (lub) zmniejszoną laktacją lub bezpośrednim wpływem fentanylu na potomstwo.

Badania nad rakotwórczością (26 tygodniowy alternatywny biotest u myszy transgeniczných Tg.AC; dwuletnie podskórne badania nad karcinogennością u szczurów) nie wykazało działania onkogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Pektyna (E440)
Mannitol (E421)
Alkohol fenyloetylowy
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)
Sacharoza
Kwas chlorowodorowy (0,36%) lub wodorotlenek sodu (dla dostosowania pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po pierwszym użyciu: 14 dni
Po ostatnim uruchomieniu pompki: 5 dni
Należy zalecić pacjentowi zapisywanie daty pierwszego użycia w pustym miejscu na etykiecie zabezpieczonego przed dziećmi pojemnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.
Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi przez cały czas, nawet po wyczerpaniu produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (przezroczyste szkło typu I) z załączoną pompką z miarką, z przyłączonym dźwiękowym licznikiem dawek oraz nakrywką ochronną. Zapakowane w zabezpieczone przed dziećmi opakowanie w kształcie muszli.

Każda butelka zawiera 1,55 ml, co pozwala na podanie 8 pełnych rozpyleń.

Butelki w zabezpieczonych przed dziećmi opakowaniach dostarczane są w tekturowych pudełkach zawierających 1, 4 lub 12 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Częściowo zużyte butelki produktu PecFent mogą zawierać lek w ilości szkodliwej lub zagrażającej życiu dziecka. Nawet, jeżeli w butelce pozostało mało leku lub nie ma go wcale, produkt PecFent należy usunąć w odpowiedni sposób, zgodnie z poniższymi wytycznymi:

- Pacjenci oraz ich opiekunowie muszą zostać poinformowani, aby poprawnie usuwać niewykorzystane, częściowo wykorzystane lub całkowicie wykorzystane butelki produktu PecFent. Należy poinformować pacjenta, jak poprawnie wykonać tę czynność.
- Jeżeli w butelce znajdują się jakiegokolwiek lecznicze dawki produktu należy poinformować pacjenta, aby usunął je poprzez rozpylanie w kierunku od siebie (oraz jakichkolwiek innych osób lub zwierząt) do momentu pokazania się czerwonej cyfry “8” w okienku licznika oraz braku pełnych leczniczych dawek produktu w butelce.
- Po przejściu licznika do cyfry “8”, pacjent powinien kontynuować naciskanie pompki (pojawi się zwiększony opór) w sumie czterokrotnie, w celu usunięcia jakichkolwiek pozostałości leku z butelki.
- Po rozpyleniu 8 dawek leczniczych, pacjent nie będzie słyszał kliknięcia licznika i nie nastąpi przejście licznika poza cyfrę “8”. Dalsze rozpylenia nie będą zawierać pełnej dawki leczniczej i **nie powinny** być wykorzystywane w leczeniu.

Natychmiast po zakończeniu stosowania produktu PecFent, należy zalecić pacjentom oraz członkom ich rodzin aby systematycznie chowali pozostałe butelki do opakowań zabezpieczających przed dziećmi oraz usuwali je zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwracali do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/644/001
EU/1/10/644/002
EU/1/10/644/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PecFent 400 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 4 000 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)
1 dawka (100 mikrolitrów) zawiera 400 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)
Każda butelka zawiera 1,55 ml (6,20 mg fentanylu), co pozwala na dostarczenie 8 dawek po 400 mikrogramów

Substancje pomocnicze

Każda dawka zawiera 0,02 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, roztwór (aerozol do nosa)

Przezroczysty do prawie przezroczystego, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu PecFent jest wskazane przy kontroli bólu przebijającego (ang. breakthrough pain (BTP)) u dorosłych, u których stosuje się podtrzymujące leczenie opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym. Ból przebijający jest przejściowym nasileniem bólu, które występuje na tle kontrolowanego w inny sposób bólu przewlekłego.

Pacjenci otrzymujący leczenie podtrzymujące opioidami to pacjenci, którzy przyjmują doustnie przynajmniej 60 mg morfiny na dobę, fentanyl przezskórnie w dawce przynajmniej 25 mikrogramów na godzinę, przynajmniej 30 mg oksykodonu na dobę, doustnie przynajmniej 8 mg hydromorfonu na dobę lub równoważną dawkę innego opioidu przez tydzień lub dłużej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i stosować pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii opioidowej u pacjentów z chorobą nowotworową. Lekarz musi pamiętać o możliwości nadużycia fentanylu.

Dawkowanie

Dawka produktu PecFent powinna zostać ustalona indywidualnie do uzyskania “skutecznej” dawki, która zapewni przy dwóch kolejnych epizodach bólu przebijającego odpowiednią kontrolę bólu przy minimalnych działaniach niepożądanych, bez nadmiernych (lub nieakceptowalnych) działań niepożądanych. Skuteczność podanej dawki należy ocenić po upływie 30 minut.

Do momentu osiągnięcia skutecznej dawki należy uważnie obserwować pacjentów.

Jedna dawka produktu PecFent może oznaczać 1 rozpylenie (dawka 100 mikrogramów lub 400 mikrogramów) lub 2 rozpylenia (dawka 200 mikrogramów lub 800 mikrogramów) w jednakowej dawce (100 mikrogramów lub 400 mikrogramów).

Pacjenci nie powinni przyjmować więcej niż 4 dawki na dobę. Pacjenci powinni odczekać przynajmniej 4 godziny od przyjęcia dawki przed kolejnym zastosowaniem produktu PecFent w celu leczenia bólu przebijającego.

Dawka początkowa

- Dawka początkowa produktu PecFent w leczeniu epizodów bólu przebijającego wynosi zawsze 100 mikrogramów (jedno rozpylenie), nawet jeżeli u pacjenta stosowano wcześniej w leczeniu bólu przebijającego inne produkty zawierające fentanyl.
- Pacjenci powinni odczekać przynajmniej 4 godziny przed kolejnym zastosowaniem produktu PecFent w celu leczenia bólu przebijającego.

Sposób ustalania dawki

- Należy przepisać pacjentowi jedno opakowanie (8 rozpyleń) produktu PecFent 100 mikrogramów/dawkę zapewniające możliwość ustalenia dawki początkowej.
- Pacjenci, u których dawka początkowa wynosi 100 mikrogramów i u których istnieje konieczność zwiększenia dawki w związku z brakiem działania, mogą zostać poinstruowani o możliwości zastosowania w czasie kolejnego epizodu bólu przebijającego dwóch rozpyleń w dawce 100 mikrogramów (po jednym do każdego nozdrza). Jeżeli zastosowana dawka jest nieskuteczna, można przepisać pacjentowi opakowanie produktu PecFent 400 mikrogramów/dawkę i poinstruować, aby przyjął jedną dawkę (1 rozpylenie) produktu w dawce 400 mikrogramów przy kolejnym epizodzie bólu. Jeżeli zastosowana dawka okaże się nieskuteczna, należy poinstruować pacjenta o zwiększeniu dawki do dwóch rozpyleń 400 mikrogramów (po jednym do każdego nozdrza).
- Od momentu rozpoczęcia leczenia, pacjentów należy poddać dokładnej obserwacji i przeprowadzać ustalanie dawki produktu do momentu osiągnięcia i potwierdzenia skutecznej dawki w czasie dwóch kolejnych epizodów bólu przebijającego.

Ustalanie dawki u pacjentów dokonujących zmiany z produktów zawierających fentanyl o natychmiastowym uwalnianiu

Mogą występować zasadnicze różnice pomiędzy profilem farmakokinetycznym produktów zawierających fentanyl o natychmiastowym uwalnianiu, których skutkiem są klinicznie istotne różnice pomiędzy szybkością i wydajnością wchłaniania fentanylu. W związku z tym, w przypadku zmiany pomiędzy produktami zawierającymi fentanyl zalecanymi w leczeniu bólu przebijającego, włączając w to produkty do podawania do nosa, bardzo ważne jest, aby ponownie ustalić dawkę z wykorzystaniem nowego produktu, a nie podawać identycznej dawki (w mikrogramach).

Leczenie podtrzymujące

W momencie określenia skutecznej dawki podczas jej ustalania, pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie tej dawki w ilości do maksymalnie 4 dawek na dobę.

Ponowne ustalanie dawki

W zasadzie, dawka podtrzymująca produktu PecFent powinna zostać zwiększona wyłącznie, jeżeli stosowana dawka nie zapewnia odpowiedniej kontroli bólu przebijającego w czasie kolejnych kilku epizodów.

Jeżeli u pacjenta występują więcej niż 4 epizody bólu przebijającego w ciągu 24 godzin, konieczne może być przeprowadzenie oceny dawki opioidów stosowanych w kontroli bólu podstawowego.

Jeżeli działania niepożądane są nieakceptowalne lub mają charakter przewlekły, należy obniżyć dawkę lub zastąpić produkt PecFent innym środkiem przeciwbólowym.

Przerwanie leczenia

Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PecFent, jeżeli u pacjenta nie występują już epizody bólu przebijającego. Leczenie przewlekłego bólu podstawowego powinno odbywać się zgodnie z zaleceniami lekarza.

Gdy wymagane jest zaprzestanie wszystkich terapii opioidami, pacjent musi pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, gdyż w celu uniknięcia wystąpienia ostrych objawów z odstawienia konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki opioidów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego PecFent u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W programie badań klinicznych produktu PecFent, 104 (26,1%) pacjentów było w wieku powyżej 60 lat, 67 (16,8%) w wieku powyżej 65 lat i 15 (3,8%) w wieku powyżej 75 lat. Nie stwierdzono zmniejszenia dawki osiąganego przy ustalaniu dawki lub większej ilości objawów niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku. Niezależnie od tego, ze względu na istotną rolę nerek i wątroby w metabolizmie i klirensie fentanylu, należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu PecFent u pacjentów w podeszłym wieku. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki produktu PecFent u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność wątroby lub nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PecFent u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punktu 4.4).

Sposób podawania

Produkt PecFent jest przeznaczony wyłącznie do podawania donosowego.

Produkt PecFent może być podawany w dawkach 100, 200, 400 oraz 800 mikrogramów, zgodnie z poniższą tabelą:

Wymagana dawka (mikrogramy)	Moc produktu (mikrogramy)	Ilość
100	100	Jedno rozpylenie do jednego nozdrza
200	100	Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy
400	400	Jedno rozpylenie do jednego nozdrza
800	400	Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy

Butelka powinna zostać wyjęta z opakowania zabezpieczającego przed dziećmi bezpośrednio przed użyciem. Należy zdjąć nakrywkę ochronną. Należy sprawdzić działanie butelki przed użyciem, poprzez przytrzymanie jej w pozycji pionowej i zaciskanie oraz rozluźnianie uchwytu palców na obu stronach dyszy, do momentu, kiedy zielony słupek ukaże się w okienku licznika (powinien być widoczny po czterech rozpyleniach).

Jeżeli produkt nie był używany przez okres czasu dłuższy niż 5 dni, lub jeżeli upłynęło więcej niż 14 dni od pierwszego użycia, należy wyrzucić butelkę produktu PecFent.

Aby podać produkt PecFent, należy umieścić dyszę płytko (około 1 cm) w nozdrzu i skierować ją lekko w kierunku przegrody nosowej. Rozpylenie odbywa się poprzez naciśnięcie i rozluźnienie nacisku palców na obu stronach dyszy. Słyszalne będzie kliknięcie i na liczniku pojawi się liczba większa o jeden od poprzedniej.

Należy poinformować pacjentów, że mogą nie poczuć samego rozpylenia i że powinni upewnić się, że rozpylenie się odbyło w oparciu o słyszalne kliknięcie i zwiększoną o jeden liczbę na liczniku.

Krople rozpylonego produktu PecFent tworzą w nosie żel. Pacjenci powinni unikać wydmuchiwania nosa bezpośrednio po podaniu produktu PecFent.

Należy założyć nakrywkę ochronną po każdym użyciu. Aby zapewnić bezpieczne przechowywanie, butelka powinna zostać umieszczona w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie u pacjentów, którzy nie zażywali wcześniej opioidów.

Ciężka depresja oddechowa lub ciężka obturacyjna choroba płuc.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że produkt PecFent zawiera substancję czynną w ilości, która może być śmiertelna dla dziecka. W związku z tym należy przechowywać produkt PecFent w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Aby zminimalizować ryzyko działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem opioidów i określić skuteczną dawkę, podczas dostosowywania dawki leku konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów przez personel medyczny.

Ważne jest ustabilizowanie długotrwałego leczenia opioidami wykorzystywanymi w leczeniu pacjenta przed rozpoczęciem stosowania produktu PecFent.

Depresja oddechowa

W związku ze stosowaniem fentanylu istnieje klinicznie istotne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. U pacjentów z bólem leczonych opioidami rozwija się tolerancja na depresję oddechową, dlatego ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u tych pacjentów jest zmniejszone. Jednoczesne stosowanie produktów działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy może zwiększać ryzyko wystąpienia depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Przewlekła choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, fentanyl może wywoływać więcej ciężkich działań niepożądanych. U tych pacjentów opioidy mogą zmniejszyć napęd oddechowy i zwiększyć opór oddechowy.

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Produkt PecFent należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na ośrodkowy efekt retencji CO₂, takich jak osoby ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub z zaburzeniami świadomości. Opioidy mogą zaciemniać obraz kliniczny u pacjentów z urazami głowy i powinny być stosowane wyłącznie, jeżeli jest to konieczne ze względów klinicznych.

Choroby serca

Fentanyl podawany dożylnie może spowodować bradykardię. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fentanylu u pacjentów z istniejącą wcześniej bradyarytmią.

Niewydolność nerek lub wątroby

Dodatkowo, produkt PecFent należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Nie oceniono wpływu niewydolności wątroby i nerek na farmakokinetykę produktu; jednakże wykazano, że przy podaniu dożylnym klirens fentanylu był zmieniony w przypadku niewydolności nerek i wątroby na skutek zmian klirensu ogólnoustrojowego oraz białek osocza. W związku z tym należy zachować ostrożność przy dopasowywaniu dawki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z hipowolemią i hipotonią.

Możliwość nadużycia i tolerancja

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak fentanyl, może rozwinąć się tolerancja na produkt. Jednakże, przypadki uzależnienia jatrogennego w wyniku stosowania opioidów w leczeniu są rzadkie.

Należy poinformować sportowców, że leczenie fentanylem może prowadzić do pozytywnych wyników w teście na doping.

Droga podania

Produkt PecFent jest przeznaczony wyłącznie do podawania donosowego. I nie może być podawany w żaden inny sposób. W związku z fizyczno-chemicznymi właściwościami substancji pomocniczych zawartych w tej postaci leku, należy w szczególności unikać podawania produktu dożylnie i dotętniczo.

Stan jamy nosowej

Jeśli podczas stosowania produktu PecFent u pacjenta występują nawracające krwawienia z nosa lub uczucie dyskomfortu w nosie, należy rozważyć inną drogę podawania produktów stosowanych w leczeniu bólu przebijającego.

Substancje pomocnicze w produkcji PecFent

Produkt PecFent zawiera para-hydroksybenzoesan propylu (E216). U niektórych pacjentów może on powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione) i w wyjątkowych przypadkach skurcz oskrzeli (w przypadku nieprawidłowego podania produktu).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fentanyl metabolizowany jest głównie przez izoenzym 3A4 ludzkiego cytochromu P450 (CYP3A4), zatem potencjalne interakcje mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania produktu PecFent z substancjami wpływającymi na aktywność CYP3A4. Równoczesne podawanie z substancjami indukującymi aktywność 3A4 może zmniejszać skuteczność produktu PecFent. Jednoczesne stosowanie produktu PecFent z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna i nelfinawir) lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, sok grejpfrutowy i werapamil) może spowodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu, który może spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, w tym depresji oddechowej prowadzącej do śmierci. Pacjenci otrzymujący produkt PecFent jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 powinni być uważnie obserwowani przez dłuższy czas. Zwiększenie dawek należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.

Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z innymi opioidami, substancjami uspokajającymi lub nasennymi, znieczulającymi ogólnie, pochodnymi fenotiazyny, lekami trankwilizującymi, zwiotczającymi mięśnie szkieletowe, lekami przeciwhistaminowymi o działaniu uspokajającym oraz alkoholem może prowadzić do addytywnego działania hamującego.

Nie zaleca się stosowania produktu PecFent u pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) w ciągu ostatnich 14 dni, ponieważ zgłaszano ciężkie i niespodziewane nasilenie działania opioidowych środków przeciwbólowych przez inhibitory MAO.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie częściowych agonistów/antagonistów receptorów opioidowych (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny). Charakteryzują się one dużym powinowactwem do receptorów opioidowych i stosunkowo niską aktywnością wewnętrzną, dlatego częściowo hamują przeciwbólowe działanie fentanylu oraz w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów mogą spowodować objawy z odstawienia.

Wykazano, że równoczesne stosowanie donosowo oksymetazoliny obniża wchłanianie produktu PecFent (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie zaleca się równoczesnego stosowania leków obkurczających naczynia podczas ustalania dawki, jako że może to prowadzić do ustalenia przez pacjenta dawki większej niż wymagana. Leczenie podtrzymujące produktem PecFent może być również mniej skuteczne u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa, przy równoczesnym podawaniu leków obkurczających naczynia. W takim przypadku należy zalecić pacjentowi zaprzestanie stosowania środków obkurczających naczynia.

W badaniach klinicznych nie oceniono jednoczesnego stosowania produktu PecFent oraz innych produktów leczniczych podawanych donosowo (innych niż oksymetazolina). Należy unikać stosowania innych leków podawanych donosowo w ciągu 15 minut od podania produktu PecFent.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu PecFent nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W wyniku długotrwałego leczenia, fentanyl może wywołać objawy z odstawienia u niemowlęcia. Nie należy stosować fentanylu podczas porodu (włącznie z cesarskim cięciem), ponieważ przenika on przez łożysko i może powodować depresję oddechową u płodu. Podając produkt PecFent należy zapewnić łatwy dostęp do antidotum odpowiedniego dla dziecka.

Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka matki i może powodować uspokojenie polekowe oraz depresję oddechową u karmionego piersią dziecka. Fentanyl nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią i w ciągu 48 godzin od ostatniego podania fentanylu.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu fentanylu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Jednakże opioidowe substancje przeciwbólowe mogą wpływać na umysłową i (lub) fizyczną zdolność do prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych lub nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, jeśli zaobserwują u siebie senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia lub inne działania niepożądane, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie stosowania produktu PecFent można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych typowych dla opioidów. Często, większość z nich ustępuje lub zmniejsza się ich nasilenie podczas ciągłego stosowania produktu leczniczego, po dopasowaniu właściwej dawki. Do najcięższych działań niepożądanych należy depresja oddechowa (mogąca prowadzić do bezdechu lub zatrzymania oddychania), depresja układu krążenia, hipotonia oraz wstrząs, dlatego wszystkich pacjentów należy ściśle obserwować czy występują u nich takie objawy.

Badania kliniczne produktu PecFent zostały zaplanowane tak, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w leczeniu bólu przebijającego. Wszyscy pacjenci, w celu uśmierzania bólu przewlekłego, przyjmowali jednocześnie opioidy, takie jak morfina o przedłużonym uwalnianiu lub fentanyl w postaci systemu transdermalnego. Dlatego też, nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie działań właściwych tylko dla produktu PecFent.

Określone w trakcie badań klinicznych II i III fazy działania niepożądane występujące przynajmniej prawdopodobnie w związku z leczeniem produktem wymienione są w poniższej tabeli (częstość występowania zdefiniowana jest jako bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie płuc Zapalenie jamy nosowo-gardłowej Zapalenie gardła Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie Hiperglikemia Zmniejszony apetyt Zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Dezorientacja	Nadużywanie leków Delirium Omamy Stan splątania Depresja Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi Niepokój Nastrój euforyczny Nerwowość

	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku Zawroty głowy Senność Ból głowy	Utrata przytomności Obniżony poziom świadomości Drgawki Brak smaku Brak węchu Zaburzenia pamięci Węch opaczny Zaburzenia mowy Uspokojenie Apatia Drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia serca		Sinica
Zaburzenia naczyniowe		Niewydolność sercowo-naczyniowa Obrzęk limfatyczny Hipotonia Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa Wodnisty wyciek z nosa Uczucie dyskomfortu w nosie	Niedrożność górnych dróg oddechowych Ból gardłowo-krtaniowy Ból nosa Zaburzenia dotyczące błony śluzowej nosa Kaszel Duszność Kichanie Przekrwienie górnych dróg oddechowych Przekrwienie błony śluzowej nosa Hipestezja jamy nosowej Podrażnienie gardła Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła Suchość w nosie
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Nudności Zaparcie	Perforacja jelit Zapalenie otrzewnej Niedoczulica jamy ustnej Czucie nieprawidłowe w obrębie jamy ustnej Biegunka Odruchy wymiotne Ból brzucha Zaburzenia dotyczące języka Owrzodzenie ust Niestrawność Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Nadmierne pocenie się Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Drżenia mięśni

	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bezmocz Dyzuria Białkomocz Trudności w oddawaniu moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok pochwowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w klatce piersiowej o pochodzeniu innym niż sercowe Astenia Dreszcze Obrzęk twarzy Obrzęk obwodowy Zaburzenia chodu Gorączka Zmęczenie Złe samopoczucie Pragnienie
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie liczby płytek krwi Zwiększenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki Celowe nieprawidłowe stosowanie leków Nieprawidłowe leczenie

4.9 Przedawkowanie

Przewiduje się, że objawy przedawkowania fentanylu podawanego donosowo są podobne do występujących po dożylnym podaniu fentanylu i innych opioidów i odpowiadają jego nasilonemu działaniu farmakologicznemu z najcięższym działaniem w postaci depresji oddechowej.

Natychmiastowe postępowanie w przypadku przedawkowania opioidów obejmuje m.in. zapewnienie drożności dróg oddechowych, fizyczną i werbalną stymulację pacjenta, ocenę poziomu świadomości, poziomu wentylacji oraz stanu układu krążenia pacjenta oraz zastosowanie, jeżeli jest to konieczne, wspomaganej wentylacji.

Przy leczeniu przedawkowania (przypadkowe połknięcie) przez osobę, która nie przyjmuje opioidów, należy wykonać wkłucie dożylnie i podać nalokson lub innego antagonistę receptorów opioidowych, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Czas trwania depresji układu oddechowego po przedawkowaniu może być dłuższy niż czas działania antagonistów receptorów opioidowych (np. czas półtrwania naloksonu waha się od 30 do 81 minut) i konieczne może być powtórne ich podanie. W takim wypadku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego antagonisty receptorów opioidowych w celu uzyskania szczegółów dotyczących stosowania.

Przy leczeniu przedawkowania u pacjentów leczonych uprzednio opioidami należy wykonać wkłucie dożylnie. W niektórych przypadkach konieczne może być zastosowanie naloksonu lub innych antagonistów receptorów opioidowych, jednak jest to związane z ryzykiem rozwoju ostrego zespołu odstawienia.

Należy zauważyć, że chociaż obserwowano istotne statystycznie podniesienie poziomu C_{max} po drugiej dawce produktu PecFent podawanego po godzinie lub dwóch od pierwszej dawki, wzrost ten nie jest wystarczająco duży, aby stanowił podstawę do klinicznie istotnej kumulacji lub nadmiernej ekspozycji, co stwarza szeroki margines bezpieczeństwa przy zalecanym stosowaniu dawki co cztery godziny.

Chociaż nie obserwowano występowania sztywności mięśni, która mogłaby wpływać na proces oddychania po podaniu produktu PecFent, jest to możliwe po zastosowaniu fentanylu i innych opioidów. W razie wystąpienia, należy zastosować wspomaganą wentylację, podać antagonistę receptorów opioidowych i w ostateczności podać środek hamujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; pochodne fenylopiperydyny, kod ATC: N02A-B03.

Mechanizm działania

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym wykazującym powinowactwo przede wszystkim do opioidowych receptorów μ . Jego głównymi działaniami leczniczymi są zniesienie czucia bólu i uspokojenie. Wtórnymi działaniami farmakologicznymi fentanylu są depresja układu oddechowego, bradykardia, hipotermia, zaparcie, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne i euforia.

Działanie farmakodynamiczne

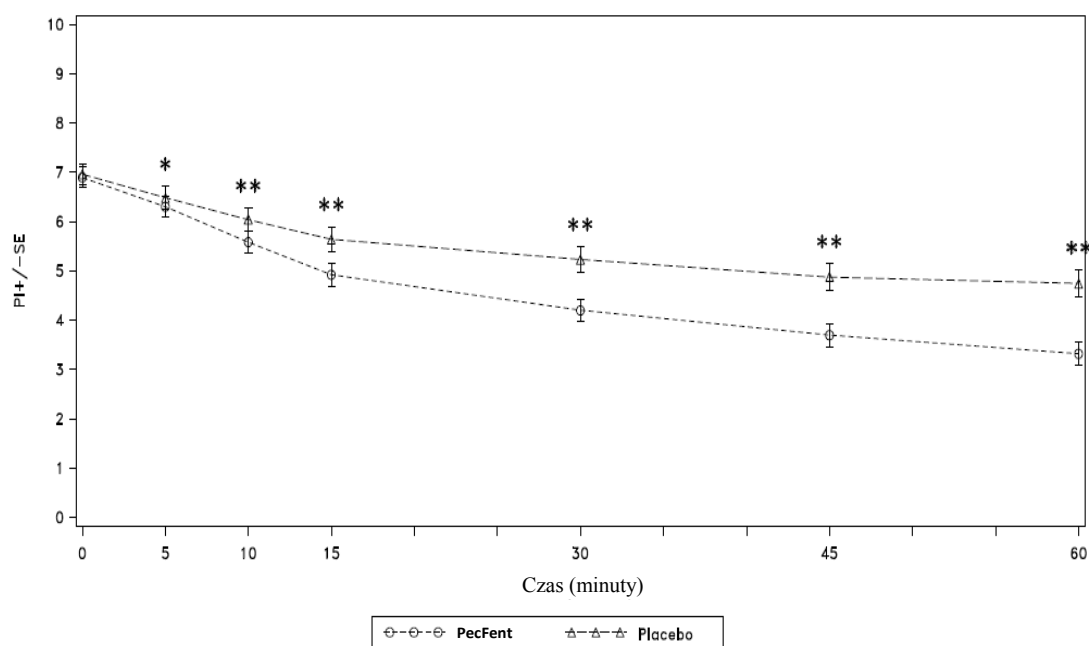
Badanie krzyżowe o charakterze podwójnie ślepej próby, randomizowane, kontrolowane z wykorzystaniem placebo zostało przeprowadzone na 114 pacjentach, którzy podczas leczenia podtrzymującego opioidami doświadczali średnio 1 do 4 epizodów bólu przebiegającego na dobę. Pacjenci zostali włączeni do początkowej, otwartej fazy badania, w której ustalano dawkę w celu określenia skutecznej dawki produktu PecFent (Badanie CP043). Pacjenci przystępujący do fazy podwójnie zaślepionej byli leczeni podczas maksymalnie 10 epizodów bólu przebiegającego w losowy sposób produktem PecFent (7 epizodów) lub placebo (3 epizody).

Spośród pacjentów, którzy przystąpili do fazy ustalania dawki, tylko 7 (6,1 %) nie było w stanie uczestniczyć w procesie ustalania dawki w związku z brakiem skuteczności, natomiast 6 (5,3 %) wycofało się z badania ze względu na objawy niepożądane.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było porównanie różnicy w sumarycznej intensywności bólu po 30 minutach od podania (SPID₃₀), która wyniosła 6,57 w epizodach bólu leczonych produktem PecFent, w porównaniu do 4,45 dla placebo ($p < 0,0001$). Wartość SPID dla epizodów leczonych produktem PecFent była również znacząco różna od placebo po 10, 15, 45 i 60 minutach po podaniu.

Średnie wartości intensywności bólu (73 pacjentów) dla wszystkich epizodów leczonych produktem PecFent (459 epizodów) w porównaniu do takich, przy których zostało podane placebo (200 epizodów) były istotnie niższe w 5, 10, 15, 30, 45 i 60 minut po podaniu (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1: Wartości Średniej ($\pm$ SE) Intensywności Bólu w każdym punkcie czasowym (populacja mITT, ang. modified Intent-to-Treat)



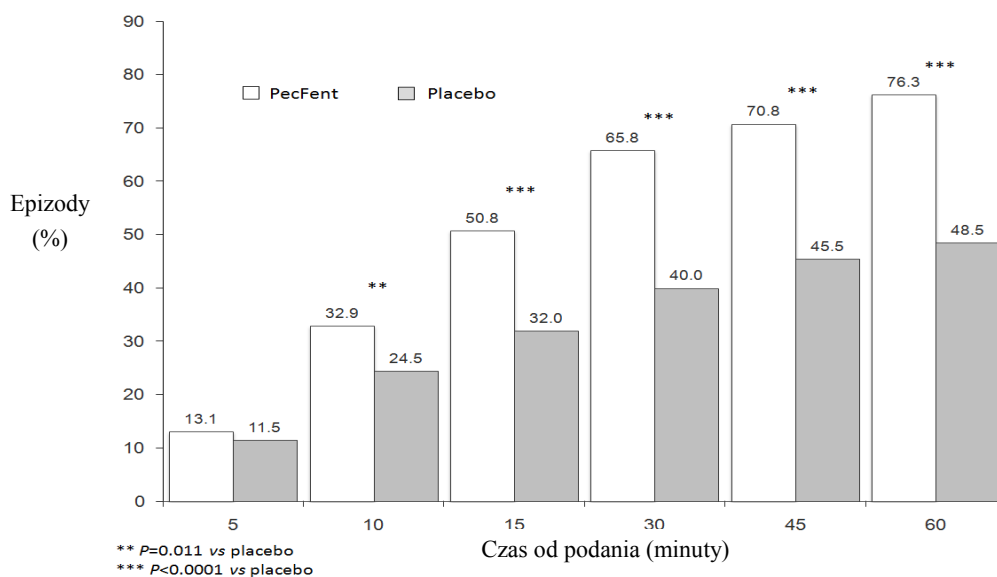
Uwaga: Wartości Intensywności Bólu (średnia dla średnich jednostkowych) po podaniu produktu PecFent lub placebo.

* Znacząca różnica wykryta przy alfa na poziomie $\leq 0,05$ po podaniu produktu PecFent lub placebo w danym punkcie czasowym.

** Znacząca różnica wykryta przy alfa na poziomie $\leq 0,01$ po podaniu produktu PecFent lub placebo w danym punkcie czasowym.

Wyższa skuteczność produktu PecFent od placebo została dodatkowo udowodniona przez dane z drugorzędowych punktów końcowych, włączając w to ilość epizodów bólu przebiegającego z klinicznie istotną ulgą w bólu, zdefiniowaną jako obniżenie intensywności bólu o przynajmniej 2 punkty (Rysunek 2).

Rysunek 2: Klinicznie istotna ulga w bólu – PecFent vs placebo: % epizodów u pacjentów, u których wystąpiło obniżenie intensywności bólu o ≥ 2 punkty.



W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z kontrolą aktywną (Badanie 044), zaprojektowanym podobnie do Badania 043, przeprowadzonym na pacjentach z tolerancją opioidów z przebijającym bólem nowotworowym, przy stałych dawkach i przy regularnym przyjmowaniu opioidów, wykazano, że produkt PecFent jest bardziej skuteczny od siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IRMS, ang. immediate-release morphine sulfate). Wyższa skuteczność została wykazana poprzez pierwszorzędowy punkt końcowy, Różnicę w Intensywności Bólu, która wyniosła w czasie 15 minut 3,02 u pacjentów leczonych produktem PecFent w porównaniu do 2,69 u pacjentów otrzymujących IRMS ($p=0,0396$).

W długoterminowym, otwartym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa (Badanie 045), 355 pacjentów uczestniczyło w 16 tygodniowym cyklu leczenia, podczas którego wystąpiły 42 227 epizody przebijającego bólu nowotworowego, które były leczone produktem PecFent. Stu z tych pacjentów kontynuowało leczenie w przedłużeniu badania przez okres do 26 miesięcy. Z 355 pacjentów leczonych w otwartej fazie badania, 90 % nie wymagało zwiększenia dawki.

W randomizowanym, kontrolowanym z wykorzystaniem placebo badaniu (CP043) 9,4% na 459 pacjentach leczonych produktem PecFent z powodu epizodów bólu przebijającego, u 73 pacjentów zaistniała konieczność podania jakichkolwiek dalszych leków w ciągu 60 minut od podania dawki. Podczas długoterminowego, otwartego badania (CP045) odsetek ten wyniósł 6,0 % z 42 227 epizodów u 355 pacjentów leczonych produktem PecFent przez nie więcej niż 159 dni leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne wprowadzenie

Fentanyl jest substancją wysoce lipofilną, która może być bardzo szybko wchłaniana poprzez błonę śluzową nosa i wolniej poprzez układ pokarmowy. Fentanyl podlega metabolizmowi w wątrobie i jelitach w czasie pierwszego przejścia, a metabolity nie mają wpływu na działania lecznicze fentanylu.

Produkt PecFent wykorzystuje system dostarczania leku PecSys do modulacji dostarczania i wchłaniania fentanylu. System PecSys pozwala na rozpylenie produktu na centralną część jamy nosowej w postaci drobnej mgiełki, która żeluje się w kontakcie z jonami wapnia obecnymi na błonie śluzowej nosa. Fentanyl ulega dyfuzji z żelu i jest absorbowany przez błonę śluzową nosa; to modulowane przez żel wchłanianie fentanylu ogranicza najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}), pozwalając jednocześnie osiągnąć tę wartość w krótkim czasie (T_{max}).

Nie oceniono wpływu niewydolności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu PecFent.

Wchłanianie

W badaniu farmakokinetycznym porównującym produkt PecFent (100, 200, 400 oraz 800 mikrogramów) z doustnym, wchłanianym przez błonę śluzową cytrynianem fentanylu (OTFC, 200 mikrogramów), wykazano że fentanyl jest szybko wchłaniany po pojedynczej dawce donosowej produktu PecFent, z medianą T_{max} w zakresie 15 do 21 minut (T_{max} dla OTFC wyniosło około 90 minut). Występowała znacząca zmienność farmakokinetyki fentanylu zarówno dla produktu PecFent jak i dla OTFC. Relatywna biodostępność fentanylu przy leczeniu produktem PecFent w porównaniu do leczenia OTFC 200 mikrogramów wynosiła około 120 %.

Najważniejsze parametry farmakokinetyczne zostały przedstawione w poniższej tabeli.

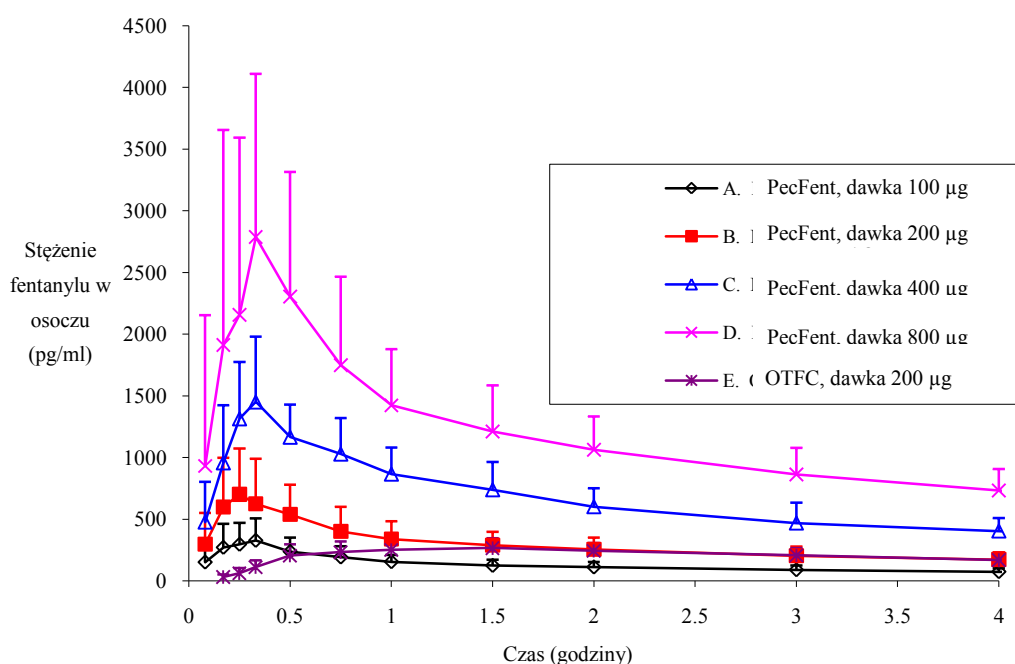
Parametry farmakokinetyczne i dorosłych pacjentów otrzymujących produkt PecFent lub OTFC

Parametry farmakokinetyczne (średnia (%CV))	PecFent				OTFC
	100 mikrogramów	200 mikrogramów	400 mikrogramów	800 mikrogramów	200 mikrogramów
T_{max} (godziny)*	0,33 (0,08-1,50)	0,25 (0,17-1,60)	0,35 (0,25-0,75)	0,34 (0,17-3,00)	1,50 (0,50-8,00)
C_{max} (pg/ml)	351,5 (51,3)	780,8 (48,4)	1552,1 (26,2)	2844,0 (56,0)	317,4 (29,9)
AUC (pg.godzina/ml)	2460,5 (17,9)	4359,9 (29,8)	7513,4 (26,7)	17272 (48,9)	3735,0 (32,8)
$t_{1/2}$ (godzina)	21,9 (13,6)	24,9 (51,3)	15,0 (24,7)	24,9 (92,5)	18,6 (31,4)

*Dane dla T_{max} przedstawiono jako medianę (zakres).

Krzywe stężenia dla każdej dawki mają podobny kształt, z obserwowalnym zwiększeniem stężenia fentanylu w osoczu wraz ze wzrostem dawki. Zależność od dawki wykazano dla C_{max} oraz pola powierzchni pod krzywą (AUC) w zakresie dawek od 100 mikrogramów do 800 mikrogramów (patrz Rysunek 3). W przypadku zmiany produktu leczniczego na PecFent z innego produktu zawierającego fentanyl, stosowanego w leczeniu bólu przebiegającego, za względu na znaczne różnice biodostępności pomiędzy produktami konieczne jest niezależne dopasowanie dawki produktu PecFent.

Rysunek 3: Średnie stężenia fentanylu w osoczu po pojedynczych dawkach produktu PecFent i OTFC u osób zdrowych



Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w celu oceny wchłaniania i tolerancji pojedynczej dawki produktu PecFent u pacjentów z wywoływaniem przez pyłki, sezonowym, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, w porównaniu do pacjentów nieeksponowanych na alergen, pacjentów po ostrej ekspozycji (zapalenie błony śluzowej) oraz po ostrej ekspozycji i późniejszym leczeniu oksymetazoliną.

Nie wystąpiła istotna klinicznie zależność pomiędzy ostrym zapaleniem błony śluzowej nosa, a wartościami C_{max} , T_{max} lub całkowitą ekspozycją na fentanyl, porównując osoby nieekspozowane z osobami podlegającymi ostrej ekspozycji. Po leczeniu ostrego zapalenia błony śluzowej nosa oksymetazoliną, nastąpiło obniżenie wartości C_{max} i ekspozycji oraz podniesienie wartości T_{max} , w sposób statystycznie oraz prawdopodobnie klinicznie istotny.

Dystrybucja

Fentanyl jest substancją wysoce lipofilną i jest dobrze dystrybuowany poza układem krwionośnym, z dużą pozorną objętością dystrybucji. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że po wchłonięciu fentanyl jest szybko dystrybuowany do mózgu, serca, płuc, nerek i śledziony, a następnie podlega wolniejszej redystrybucji do mięśni i tkanki tłuszczowej.

80 – 85 % fentanylu wiąże się z białkami osocza. Głównym białkiem wiążącym jest alfa-1-kwaśna glikoproteina, jednak zarówno albumina jak i lipoproteiny uczestniczą w tym procesie. Wolna frakcja fentanylu wzrasta przy kwasicy.

Biotransformacja

W badaniach klinicznych nie został scharakteryzowany szlak metaboliczny wykorzystywany po donosowym podaniu produktu PecFent. Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzym cytochromu CYP3A4 do norfentanylu. Główny metabolit, norfentanyl, jest nieaktywny w badaniach na zwierzętach. Jest on eliminowany w ponad 90 % na drodze biotransformacji do N-dealkilowanych i hydroksylowanych nieaktywnych metabolitów.

Wydalenie

Rozkład fentanylu po podaniu donosowym produktu PecFent nie został scharakteryzowany w badaniu rozkładu masy. Mniej niż 7 % podanej dawki fentanylu wydalone jest z moczem w postaci niezmięnionej substancji czynnej. Około 1 % dawki wydalone jest z kałem w postaci niezmięnionej substancji czynnej. Metabolity wydalone są z głównie z moczem, natomiast wydalanie z kałem pełni mniejszą rolę.

Całkowity klirens osoczowy fentanylu po podaniu dożylnym wynosił około 42 l/h.

Liniowość/nieliniowość dawki

Wykazano zależność C_{max} i AUC od dawki w zakresie dawek od 100 mikrogramów do 800 mikrogramów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksykologiczne nad wpływem na rozwój zarodkowo-płodowy przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały powstawania w związku z podawaną substancją zniekształceń lub zmian rozwojowych przypodawaniu produktu w okresie organogenezy.

W badaniu nad płodnością oraz wczesnym rozwojem embrionalnym u szczurów, przy dużych dawkach (300 mikrogramów/kg/dobę, s.c.) zaobserwowano wpływ na osobniki męskie, co jest spójne z działaniem sedatywnym w badaniach na zwierzętach.

Badania na samicach szczurów, przy ekspozycji pre- oraz postnatalnej wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność zarodków w dawkach powodujących ciężką toksyczność matczyną. Późniejsze badania wykazały, że dawki toksyczne dla matek w potomstwie F1

spowodowały opóźnienie rozwoju fizycznego, czucia, odruchów i zachowania. Obserwowane działanie może być pośrednim skutkiem zmiany opieki matczynej i (lub) zmniejszoną laktacją lub bezpośrednim wpływem fentanylu na potomstwo.

Badania nad rakotwórczością (26 tygodniowy alternatywny biotest u myszy transgeniczných Tg.AC; dwuletnie podskórne badania nad karcinogennością u szczurów) nie wykazało działania onkogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Pektyna (E440)

Mannitol (E421)

Alkohol fenyloetylowy

Propylu parahydroksybenzoesan (E216)

Sacharoza

Kwas chlorowodorowy (0,36%) lub wodorotlenek sodu (dla dostosowania pH)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym użyciu: 14 dni

Po ostatnim uruchomieniu pompki: 5 dni

Należy zalecić pacjentowi zapisywanie daty pierwszego użycia w pustym miejscu na etykiecie zabezpieczonego przed dziećmi pojemnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi przez cały czas, nawet po wyczerpaniu produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (przezroczyste szkło typu I) z załączoną pompką z miarką, z przyłączonym dźwiękowym licznikiem dawek oraz nakrywką ochronną. Zapakowane w zabezpieczone przed dziećmi opakowanie w kształcie muszli.

Każda butelka zawiera 1,55 ml, co pozwala na podanie 8 pełnych rozpyleń.

Butelki w zabezpieczonych przed dziećmi opakowaniach dostarczane są w tekturowych pudełkach zawierających 1, 4 lub 12 butelki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Częściowo zużyte butelki produktu PecFent mogą zawierać lek w ilości szkodliwej lub zagrażającej życiu dziecka. Nawet, jeżeli w butelce pozostało mało leku lub nie ma go wcale, produkt PecFent należy usunąć w odpowiedni sposób, zgodnie z poniższymi wytycznymi:

- Pacjenci oraz ich opiekunowie muszą zostać poinformowani, aby poprawnie usuwać niewykorzystane, częściowo wykorzystane lub całkowicie wykorzystane butelki produktu PecFent. Należy poinformować pacjenta, jak poprawnie wykonać tę czynność.
- Jeżeli w butelce znajdują się jakiegokolwiek lecznicze dawki produktu należy poinformować pacjenta, aby usunął je poprzez rozpylanie w kierunku od siebie (oraz jakiegokolwiek innych osób lub zwierząt) do momentu pokazania się czerwonej cyfry “8” w okienku licznika oraz braku pełnych leczniczych dawek produktu w butelce.
- Po przejściu licznika do cyfry “8”, pacjent powinien kontynuować naciskanie pompki (pojawi się zwiększony opór) w sumie czterokrotnie, w celu usunięcia jakiegokolwiek pozostałości leku z butelki.
- Po rozpyleniu 8 dawek leczniczych, pacjent nie będzie słyszał kliknięcia licznika i nie nastąpi przejście licznika poza cyfrę “8”. Dalsze rozpylenia nie będą zawierać pełnej dawki leczniczej i **nie powinny** być wykorzystywane w leczeniu.

Natychmiast po zakończeniu stosowania produktu PecFent, należy zalecić pacjentom oraz członkom ich rodzin aby systematycznie chowali pozostałe butelki do opakowań zabezpieczających przed dziećmi oraz usuwali je zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwracali do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/644/003
EU/1/10/644/004
EU/1/10/644/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

L. Molteni & C Dei. F. LLi Alitti Società di Esercizio S.p.A
Strada Statale 67
Tosco Romagnola
Fraz. Granatieri
IT-50018 Scandicci (FI)
Włochy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, BĘDĄCE OBOWIĄZKIEM PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO POSIADAJĄCEGO POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Przed wprowadzeniem do obrotu w którymkolwiek kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić wersję końcową materiałów edukacyjnych z władzami rejestracyjnymi.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien upewnić się, że w momencie wprowadzenia do obrotu, wszystkim lekarzom, farmaceutom i pacjentom, którzy mają przepisywać/stosować produkt PecFent, dostarczone zostały materiały edukacyjne zawierające informację dotyczącą prawidłowego i bezpiecznego stosowania produktu.

Materiały edukacyjne dla pacjentów powinny zawierać następujące informacje:

- Instrukcje użycia aerozolu do nosa;
- Instrukcje dotyczące otwierania i zamykania opakowania zabezpieczonego przed dziećmi;
- Informację dotyczącą wskazań do stosowania;
- Produkt PecFent, aerozol do nosa, powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów codziennie przyjmujących inne opioidowe leki przeciwbólowe;
- Produkt PecFent, aerozol do nosa powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z epizodami nowotworowego bólu przebijającego;
- Nie należy stosować produktu PecFent, aerozol do nosa, w leczeniu jakiegokolwiek innych postaci krótkotrwałego lub przewlekłego bólu;
- Nie należy stosować produktu PecFent, aerozol do nosa, w leczeniu więcej niż czterech epizodów nowotworowego bólu przebijającego na dobę;
- Produkt PecFent, aerozol do nosa, powinien być stosowany wyłącznie, jeżeli pacjent otrzyma od lekarza i (lub) farmaceuty właściwe informację dotyczącą stosowania urządzenia oraz środków bezpieczeństwa;
- Wszelkie niewykorzystane urządzenia lub puste pojemniki powinny być systematycznie zwracane, zgodnie z lokalnymi przepisami.

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące informacje:

- Produkt PecFent, aerozol do nosa, powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii opioidowej u pacjentów z chorobą nowotworową.

- Osoba przepisująca produkt PecFent, aerozol do nosa, musi w sposób krytyczny dokonać selekcji pacjentów i ściśle stosować się do następujących dokumentów:
 - Instrukcji użycia aerozolu donosowego;
 - Instrukcji dotyczących otwierania i zamykania opakowania zabezpieczonego przed dziećmi;
 - Informacji dotyczącej wskazań do stosowania;
- Nie należy stosować produktu PecFent, aerozol do nosa, w leczeniu jakichkolwiek innych postaci krótkotrwałego lub przewlekłego bólu;
- Wszelkie niewykorzystane urządzenia lub puste pojemniki powinny być systematycznie zwracane, zgodnie z lokalnymi przepisami;
- Lekarz przepisujący lek ma obowiązek postępować zgodnie z listą kontrolną (ang. checklist for prescribers).

Materiały edukacyjne dla farmaceutów powinny zawierać następujące informacje:

- Produkt PecFent, aerozol do nosa, powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów codziennie przyjmujących inne opioidowe leki przeciwbólowe;
- Nie należy stosować produktu PecFent, aerozol do nosa, w leczeniu jakichkolwiek innych postaci krótkotrwałego lub przewlekłego bólu;
- Przed rozpoczęciem stosowania w ramach jego/jej organizacji, farmaceuta musi zaznajomić się z materiałami edukacyjnymi dla produktu PecFent, aerozol do nosa;
- Nie można porównywać dawek produktu PecFent, aerozol do nosa, z dawkami innych produktów PecFent;
- Instrukcje użycia aerozolu donosowego;
- Instrukcje dotyczące otwierania i zamykania opakowania zabezpieczonego przed dziećmi;
- Farmaceuta musi poinformować pacjenta, że w celu uniknięcia kradzieży lub niewłaściwego użycia produktu PecFent, aerozol do nosa, musi on przechowywać go w bezpiecznym miejscu;
- Wszelkie niewykorzystane urządzenia lub puste pojemniki powinny być systematycznie zwracane, zgodnie z lokalnymi przepisami;
- Farmaceuta ma obowiązek postępować zgodnie z listą kontrolną (ang. checklist for pharmacist).

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dopuszczenia do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 3.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*). Zgodnie z Wytocznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PecFent 100 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór
Fentanyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda dawka zawiera 100 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)
Każdy ml roztworu zawiera 1 000 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: pektynę (E440), mannitol (E421), alkohol feniloetylowy, propylu parahydroksybenzoesan (E216), sacharozę, wodę oczyszczoną oraz kwas chlorowodorowy (0,36%) lub sodu wodorotlenek stosowane dla dostosowania pH. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol do nosa, roztwór
1 butelka – 8 rozpyleń na butelkę
4 butelki – 8 rozpyleń na butelkę
12 butelki – 8 rozpyleń na butelkę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie donosowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ten produkt powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów przyjmujących inne opioidy.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po pierwszym użyciu należy zużyć w ciągu 14 dni.
Po ostatnim uruchomieniu należy zużyć w ciągu 5 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi przez cały czas, nawet po wyczerpaniu produktu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/644/001

EU/1/10/644/002

EU/1/10/644/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

PecFent 100

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZABEZPIECZAJĄCYCH PRZED DZIEĆMI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PecFent 100 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa
Fentanyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każde rozpylenie zawiera 100 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: pektynę (E440), mannitol (E421), alkohol fenyloetylowy, propylu parahydroksybenzoesan (E216), sacharozę, wodę oczyszczoną oraz kwas chlorowodorowy (0,36%) lub sodu wodorotlenek stosowane dla dostosowania pH. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie donosowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ten produkt powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów przyjmujących inne opioidy.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Po pierwszym użyciu należy zużyć w ciągu 14 dni
Data pierwszego użycia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi przez cały czas, nawet po wyczerpaniu produktu.

Przechowywać w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Wielka Brytania

11. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**12. INSTRUKCJA UŻYCIA****13. NUMER SERII****14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

PecFent 100 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa
Fentanyl
Podanie donosowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,55 ml - 8 dawek

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTRUOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PecFent 400 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór
Fentanyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda dawka zawiera 400 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)
Każdy ml roztworu zawiera 4 000 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: pektynę (E440), mannitol (E421), alkohol fenyloetylowy, propylu parahydroksybenzoesan (E216), sacharozę, wodę oczyszczoną oraz kwas chlorowodorowy (0,36%) lub sodu wodorotlenek stosowane dla dostosowania pH. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol do nosa, roztwór
1 butelka – 8 rozpyleń na butelkę
4 butelki – 8 rozpyleń na butelkę
12 butelki – 8 rozpyleń na butelkę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie donosowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ten produkt powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów przyjmujących inne opioidy.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po pierwszym użyciu należy zużyć w ciągu 14 dni.
Po ostatnim uruchomieniu należy zużyć w ciągu 5 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi przez cały czas, nawet po wyczerpaniu produktu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/644/003

EU/1/10/644/004

EU/1/10/644/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

PecFent 400

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZABEZPIECZAJĄCYCH PRZED DZIEĆMI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PecFent 400 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa
Fentanyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każde rozpylenie zawiera 400 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: pektynę (E440), mannitol (E421), alkohol fenyloetylowy, propylu parahydroksybenzoesan (E216), sacharozę, wodę oczyszczoną oraz kwas chlorowodorowy (0,36%) lub sodu wodorotlenek stosowane dla dostosowania pH. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie donosowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ten produkt powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów przyjmujących inne opioidy.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Po pierwszym użyciu należy zużyć w ciągu 14 dni
Data pierwszego użycia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi przez cały czas, nawet po wyczerpaniu produktu.

Przechowywać w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>****14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

PecFent 400 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa
Fentanyl
Podanie donosowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

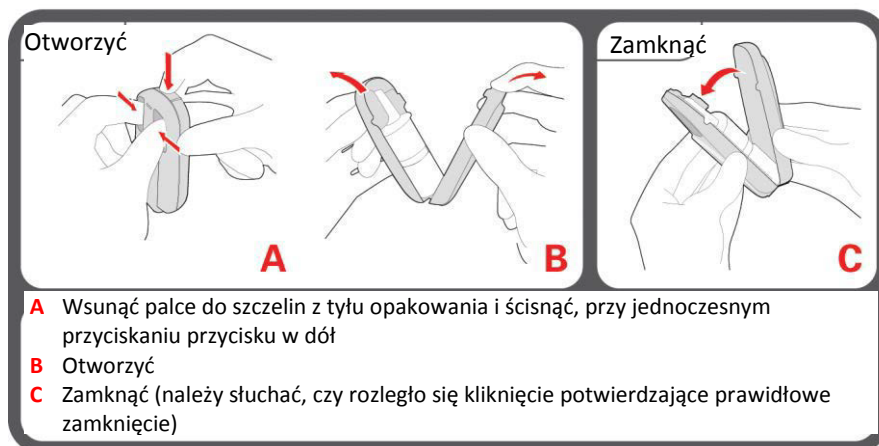
**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,55 ml - 8 dawek

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Instrukcja dotycząca otwierania i zamykania opakowania zabezpieczonego przed dziećmi



ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

PecFent 100 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór
PecFent 400 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór
Fentanylnyl

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek PecFent i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PecFent
3. Jak stosować lek PecFent
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PecFent
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PECFENT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek PecFent

Lek PecFent silnym lekiem przeciwbólowym, należącym do grupy leków zwanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi

W jakim celu stosuje się lek PecFent

Lek PecFent jest stosowany u dorosłych z chorobą nowotworową w leczeniu bólu nazywanego bólem przebijającym.

- Ból przebijający pojawia się nagle.
- Ból przebijający pojawia się pomimo stosowania standardowych leków opioidowych uśmierzających ból (takich jak morfina, fentanylnyl, oksykodon lub hydromorfon) stosowanych w celu kontroli bólu podstawowego.

Lek PecFent można stosować wyłącznie u chorych, którzy już przyjmują codziennie inne leki opioidowe z powodu ciągłego bólu nowotworowego.

Jak działa lek PecFent

Lek PecFent jest aerozolem do nosa.

- Po rozpyleniu leku PecFent w nosie, bardzo drobne kropelki tworzą cienką warstwę żelu.
- Fentanyl jest szybko wchłaniany do krwioobiegu poprzez nabłonek wyściełający nos.
- Oznacza to, że lek szybko dostaje się do organizmu, aby przynieść ulgę w bólu przebijającym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PECFENT

Kiedy nie stosować leku PecFent

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na fentanyl lub którykolwiek z pozostałych składników leku PecFent (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent regularnie **nie** stosuje z powodu bólu innych leków opioidowych (np. kodeiny, fentanylu, hydromorfonu, morfiny, oksykodonu, petydyny);
- jeśli pacjent ma poważne trudności z oddychaniem lub problemy dotyczące płuc.
- Jeżeli którykolwiek z powyższych ostrzeżeń odnosi się do pacjenta, nie powinien on stosować leku PecFent. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku PecFent.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek PecFent

Zabezpieczenie leku PecFent przed dziećmi

- W czasie nieużywania, konieczne jest przechowywanie leku PecFent w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi, nawet jeżeli wykorzystano wszystkie 8 dawek. Lek PecFent może być groźny dla życia, jeżeli zostanie przez przypadek połknięty przez dziecko;
- nie wolno stosować leku PecFent u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Przed zastosowaniem leku PecFent należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli:

- pacjent w ostatnim okresie nie przyjmował stałej dobowej dawki leków opioidowych z powodu długotrwałego bólu;
- pacjent ma problemy z oddychaniem, takie jak astma, świszczący oddech lub duszności;
- pacjent ma ciężki uraz głowy;
- pacjent ma problemy dotyczące serca, takie jak bardzo powolny rytm serca;
- pacjent ma niskie ciśnienie krwi lub niską ilość płynów w krążeniu;
- pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami, ponieważ może to wpływać na sposób, w jaki organizm rozkłada lek.

Jeżeli którykolwiek z powyższych odnosi się do pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku PecFent.

- Jeżeli pacjent jest sportowcem, leczenie lekiem PecFent może prowadzić do pozytywnych wyników w teście na doping.

Należy poinformować lekarza, jeżeli po zastosowaniu leku PecFent:

- pacjent cierpi z powodu powtarzającego się krwawienia z nosa – możliwe jest, że lekarz zaleci inne leczenie;
- pacjent czuje, że lek PecFent staje się mniej skuteczny w leczeniu epizodów bólu przebijającego.
- pacjent ma wrażenie, że zaczyna uzależniać się od produktu PecFent

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, takich jak leki ziołowe.

Należy w szczególności poinformować lekarza lub farmaceutę przed rozpoczęciem stosowania leku PecFent, jeżeli pacjent leczony jest lub ostatnio przyjmował którykolwiek z wymienionych niżej leków:

- leki, które zazwyczaj mogą powodować senność, takie jak leki nasenne, leki uspokajające, leki o działaniu rozluźniającym na mięśnie, leki stosowane w leczeniu lęku lub leki na alergię (przeciwhistaminowe);

- leki stosowane w depresji będące inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeżeli pacjent przyjmował IMAO w ciągu ostatnich 2 tygodni przed zastosowaniem leku PecFent;
- aerozole do nosa w leczeniu zatkanego nosa (zawierające substancje obkurczające naczynia, takie jak oksymetazolina)
- leki, które mogą mieć wpływ na sposób, w jaki organizm pacjenta rozkłada lek PecFent, takie jak:
 - leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV (rytonawir, nelfinawir, amprenawir i fosamprenawir),
 - leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (takie jak ketokonazol, itrakonazol lub flukonazol),
 - leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (takie jak troleandomycyna, klarytromycyna lub erytromycyna),
 - ‘aprepitant’ - stosowany w leczeniu ciężkich nudności,
 - ‘diltiazem’ i ‘werapamil’ - leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub chorób serca,
 - inne środki przeciwbólowe, takie jak buprenorfina, nalbufina, pentazocyna.

Jeżeli którekolwiek z powyższych odnosi się do pacjenta lub pacjent nie ma pewności, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku PecFent.

Nie należy stosować innych leków podawanych donosowo w ciągu przynajmniej 15 minut od podania produktu PecFent.

Stosowanie leku PecFent z jedzeniem i piciem

- W trakcie leczenia lekiem PecFent nie należy pić alkoholu, ponieważ może on zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
- W trakcie leczenia lekiem PecFent nie należy pić soku grejpfrutowego, ponieważ może on wpływać na sposób, w jaki organizm rozkłada lek.

Ciąża i karmienie piersią

- Nie należy stosować leku PecFent w okresie ciąży, dopóki nie zostanie to skonsultowane z lekarzem.
- Nie należy stosować leku PecFent w trakcie porodu, gdyż fentanyl może spowodować u noworodka poważne trudności w oddychaniu.
- Kobiety karmiące piersią nie mogą stosować leku PecFent, dopóki nie zostanie to skonsultowane z lekarzem. Lek przenika do mleka matki i może powodować działania niepożądane u dziecka karmionego piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

- Aby ustalić czy prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych jest bezpieczna po zastosowaniu leku PecFent należy skonsultować się z lekarzem.
- Lek PecFent może powodować senność, zawroty głowy oraz problemy z widzeniem. Jeżeli tak się dzieje, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.
- Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych przed stwierdzeniem, jaki wpływ ma ten lek na pacjenta.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku PecFent

Produkt PecFent zawiera parahydroksybenzoesan propylu (E216). U niektórych pacjentów może on powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione) i w wyjątkowych przypadkach skurcz oskrzeli (w przypadku nieprawidłowego podania leku).

3. JAK STOSOWAĆ LEK PECFENT

Lek PecFent należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek PecFent występuje w dwóch mocach: butelka 100 mikrogramów na dawkę oraz butelka 400 mikrogramów na dawkę. Należy upewnić się, że stosuje się lek o mocy zaleconej przez lekarza.

Dawkowanie

- Nie stosować leku PecFent częściej niż 4 razy na dobę.
- Należy odczekać przynajmniej 4 godziny przed kolejnym zastosowaniem leku PecFent.
- Jedna dawka w leczeniu bólu przebiegającego może oznaczać 1 lub 2 rozpylenia (jedno do każdego nozdrza). Lekarz poinformuje ile razy należy rozpylić lek (1 lub 2) w leczeniu epizodu bólu przebiegającego.
- **Nie wolno stosować dawki większej niż zalecona przez lekarza w przypadku jakiegokolwiek pojedynczego epizodu bólu przebiegającego.**

Dawka początkowa

- Dawka początkowa wynosi 100 mikrogramów.
- Jest to pojedyncze rozpylenie leku do jednego nozdrza z butelki 100 mikrogramów/dawkę.
- Patrz „Używanie butelki PecFent” w celu uzyskania informacji jak przyjmować dawkę leku.

Ustalenie dawki

- Lekarz pomoże ustalić odpowiednią dawkę w celu złagodzenia bólu przebiegającego. Ważne jest, aby stosować się do zaleceń lekarza.
- Należy poinformować lekarza o bólu oraz o działaniu leku PecFent. Lekarz zdecyduje, czy konieczna jest zmiana dawki.
- Nie należy samodzielnie zmieniać dawki.

Po ustaleniu odpowiedniej dawki

- Należy poinformować lekarza, jeżeli dawka leku PecFent nie powoduje złagodzenia bólu przebiegającego. Lekarz zdecyduje, czy konieczna jest zmiana dawki. **Nie należy samodzielnie zmieniać dawki leku PecFent lub innych leków przeciwbólowych.**
- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli wystąpią więcej niż 4 epizody bólu przebiegającego na dobę. Lekarz może zmienić leczenie w kierunku bólu podstawowego. Po skontrolowaniu bólu podstawowego, lekarz może zmienić dawkę leku PecFent.

Jeżeli pacjent ma wątpliwości dotyczące odpowiedniej dawki lub tego, jaką ilość leku PecFent stosować powinien skonsultować się z lekarzem.

Używanie butelki PecFent

Lek PecFent jest przeznaczony wyłącznie do rozpylania do nozdrzy.

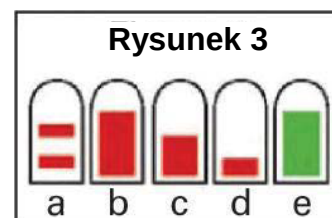
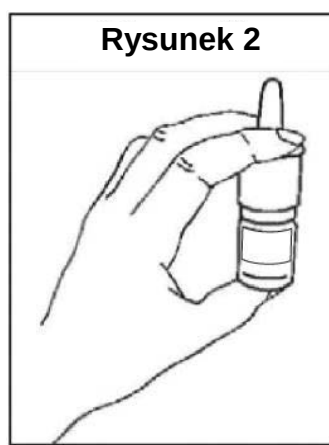
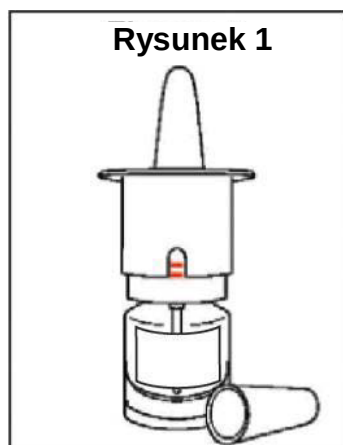
Przygotowanie butelki leku PecFent do użycia

Przed użyciem nowej butelki leku PecFent należy przygotować ją do użycia.

Aby przygotować butelkę do użycia, należy stosować się do poniższej instrukcji:

1. Na nowej butelce leku PecFent znajdują się dwie czerwone linie w okienku licznika na plastikowej końcówce butelki (Rysunek 1 oraz Rysunek 3a).
2. Należy usunąć przezroczystą nakrywkę ochronną dyszy (Rysunek 1).
3. Należy skierować aerozol do nosa w kierunku od siebie (oraz innych osób lub zwierząt).
4. Należy trzymać lek PecFent aerozol do nosa pionowo, z kciukiem na dnie butelki i z palcem wskazującym oraz środkowym w miejscu uchwytu po obu stronach dyszy (Rysunek 2).
5. Należy mocno nacisnąć palcami w dół w miejscu uchwytu, do momentu usłyszenia kliknięcia, a następnie rozluźnić ucisk (Rysunek 2). Rozlegnie się drugie kliknięcie i pojawi się pojedynczy, duży czerwony prążek w okienku licznika (Rysunek 3b).

6. Krok 5 należy powtórzyć trzykrotnie. Przy powtarzaniu kroku 5, czerwony prążek będzie się zmniejszał do momentu pojawienia się zielonego prążka w okienku licznika (Rysunek 3b-e). Zielony prążek oznacza, że aerozol do nosa jest gotowy do użycia.
7. Należy przetrzeć dyszę chusteczką i wyrzucić chusteczkę do toalety.
8. Jeżeli pacjent nie zamierza natychmiast zastosować leku, powinien założyć nakrywkę ochronną. Następnie należy umieścić butelkę w opakowaniu zabezpieczonym przed dziećmi. Po przygotowaniu do użycia, należy rozpocząć używanie butelki leku PecFent w ciągu 5 dni.



Należy usunąć butelkę leku PecFent i rozpocząć nową, jeżeli:

- upłynęło więcej niż 14 dni od przygotowania do użycia lub użycia butelki po raz pierwszy.
- upłynęło ponad 5 dni od ostatniego użycia aerozolu do nosa PecFent.

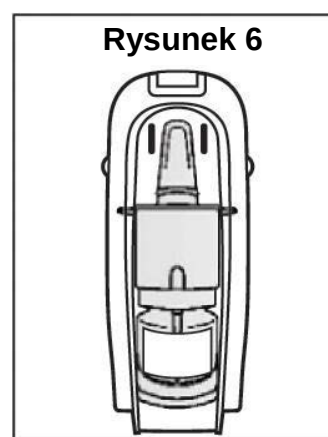
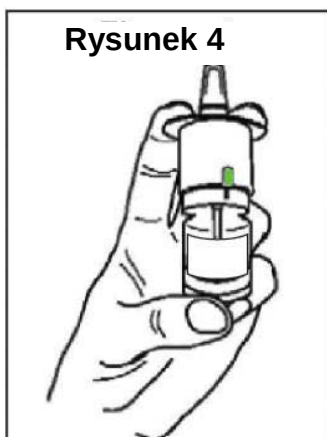
Należy usunąć butelkę i rozpocząć nową, jeżeli powyższe stwierdzenia odnoszą się do pacjenta.

Stosowanie leku PecFent

1. Należy upewnić się, że w okienku licznika znajduje się zielony prążek lub liczba (Rysunek 4): zapewnia to, że butelka leku PecFent została przygotowana do użycia (patrz powyżej „Przygotowanie butelki leku PecFent do użycia”).
2. Należy wydmuchać nos, jeżeli istnieje taka potrzeba.
3. Należy usiąść z głową do góry.
4. Należy usunąć nakrywkę ochronną z dyszy.
5. Należy ująć lek PecFent aerozol do nosa kciukiem na dnie butelki i z palcem wskazującym oraz środkowym w miejscu uchwytu po obu stronach dyszy (Rysunek 4).
6. Należy umieścić dyszę płytko (około 1 cm) w nozdrzu i skierować ją lekko w kierunku środka nosa. Spowoduje to lekkie przechylenie butelki (Rysunek 5).
7. Należy zatkać drugie nozdrze palcem drugiej ręki (Rysunek 5).
8. Należy silnie nacisnąć na dół palcami w miejscu uchwytu, co spowoduje rozpylenie leku do nozdrza. Po usłyszeniu stuknięcia można rozluźnić uchwyt. Uwaga: Możliwe jest, że nie poczuje się rozpylenia – nie należy mimo to uważać, że aerozol nie działa – należy polegać na słyszalnym stuknięciu oraz liczbie w okienku licznika.
9. Należy łagodnie odetchnąć przez nos i wypuścić powietrze przez usta.
10. Licznik przesunie się do przodu i pokaże ile dawek zostało wykorzystanych.
11. Jeżeli lekarz zalecił drugie rozpylenie, należy powtórzyć kroki 5 do 9 w drugim nozdrzu.

Nie należy stosować większej dawki leku niż zalecana przez lekarza, przy leczeniu pojedynczego epizodu bólu.

12. Po każdym użyciu należy umieścić butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi. Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci (Rysunek 6)
13. Należy pozostać w pozycji siedzącej przez przynajmniej 1 minutę po zastosowaniu aerozolu do nosa.



Ilość dawek w butelce leku PecFent

Każda butelka leku PecFent zawiera 8 pełnych dawek.

- Po pierwszym rozpyleniu, liczba 1 pokaże się w okienku licznika. Liczba ta będzie się zwiększać przy każdym użyciu aerozolu.
- Kiedy pokaże się czerwona 8 w okienku licznika, oznaczać to będzie, że butelka jest pusta i nie jest możliwe podanie kolejnej pełnej dawki.

Usuwanie niewykorzystanego leku PecFent

Jeżeli w okienku licznika pokaże się jakiegokolwiek cyfra inna niż 8, oznacza to, że **nie wszystkie** z 8 dawek leku z butelki zostały wykorzystane. W butelce w dalszym ciągu pozostają dawki leku PecFent.

Należy usunąć pozostałe dawki leku PecFent z butelki poprzez skierowanie rozpylacza w kierunku od siebie (oraz jakiegokolwiek innych osób lub zwierząt) oraz naciskanie i puszczenie pompki do momentu pokazania się w okienku licznika czerwonej cyfry „8”.

Jeżeli w okienku licznika pokaże się cyfra “8”, w butelce w dalszym ciągu znajduje się lek, który należy usunąć.

- Należy nacisnąć i puścić pompkę jeszcze 4 razy, kierując aerozol do nosa w kierunku od siebie (oraz jakiegokolwiek innych osób i zwierząt).
- Pojawi się zwiększony opór podczas naciskania pompki, która będzie poddawać się tylko w niewielkim stopniu.
- NIE będzie słyszalne kliknięcie podczas naciskania.
- Licznik zatrzyma się na cyfrze “8”.
- Należy założyć nakrywkę ochronną na butelkę z aerozolem.
- Należy umieścić butelkę z powrotem w opakowaniu zabezpieczonym przed dziećmi.

Jeżeli aerozol do nosa PecFent zablokował się lub nie działa prawidłowo

- Jeżeli aerozol zablokował się, należy skierować go w kierunku od siebie (oraz innych osób i zwierząt) i silnie nacisnąć pompkę. Powinno to usunąć wszelkie blokady.
- Jeżeli aerozol do nosa w dalszym ciągu nie działa prawidłowo, należy wyrzucić wadliwą butelkę i rozpocząć nową. Należy poinformować o tym lekarza. **W żadnym wypadku nie należy próbować naprawiać aerozolu do nosa poprzez rozmontowywanie pojemnika.** Może to spowodować podanie niewłaściwej dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PecFent

- Jeżeli zastosowana została większa niż zalecana dawka leku PecFent, może wystąpić senność, złe samopoczucie, zawroty głowy lub powolny lub płytki oddech. Jeżeli pacjent odczuwa bardzo silne zawroty głowy, jest bardzo senny lub ma powolny lub płytki oddech należy natychmiast wezwać pogotowie lub poprosić kogoś o to.

Przerwanie stosowania leku PecFent

Jeżeli napady bólu przebijającego już nie występują należy skontaktować się z lekarzem przed przerwaniem stosowania leku PecFent i stosować się do jego/jej zaleceń. Jednakże, należy kontynuować przyjmowanie leków opioidowych, stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego. Konieczne może być dostosowanie dawki przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek PecFent może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast wezwać pogotowie lub poprosić kogoś o to, jeżeli występują któreś z wymienionych objawów:

- silne zawroty głowy lub omdlenia;
- nasiloną senność;
- powolny lub płytki oddech;
- wilgotna skóra, bladość, słaby puls lub inne objawy wstrząsu.

Jeżeli pacjent lub opiekun zauważą jakiekolwiek objawy niepożądane wymienione powyżej, powinni natychmiast wezwać pogotowie.

Częstość wymienionych poniżej możliwych działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Często (występują u 1 do 10 na 100 pacjentów)

Niezbyt często (występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

Rzadko (występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

Bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000 pacjentów)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częste działania niepożądane:

- zagubienie (dezorientacja)
- zmiany smaku
- zawroty głowy
- złe samopoczucie lub uczucie bycia chorym
- uczucie senności, ból głowy
- krwawienie z nosa, dyskomfort w nosie, katar
- zaparcie
- swędząca skóra

Niezbyt częste działania niepożądane:

- zakażenia w obrębie klatki piersiowej
- ból lub stan zapalny gardła lub nosa
- kaszel kichanie, katar lub przeziębienie, zmiana w wydzielinie nosowej
- reakcja alergiczna, wysypka
- zmniejszenie lub zwiększenie apetytu, zwiększenie masy ciała
- odwodnienie, uczucie pragnienia
- nadużywanie lub nieprawidłowe używanie leku
- widzenie lub słyszenie rzeczy, które nie istnieją (omamy/delirium), uczucie splątania
- depresja, zamartwianie się lub nerwowość
- brak koncentracji lub nadmierna aktywność
- utrata pamięci
- uczucie euforii
- obniżony poziom świadomości, utrata świadomości

- drgawki lub drżenia mięśniowe
- utrata smaku, zmiana lub utrata węchu
- trudności w mówieniu
- niebieskie zabarwienie skóry
- zawroty głowy, upadki
- nieprawidłowe krążenie i termoregulacja, uderzenia gorąca lub gorączka, dreszcze, nadmierne pocenie
- opuchnięcie tkanek miękkich
- niskie ciśnienie krwi
- zablokowanie tchawicy
- duszność
- krwawienie z pochwy
- perforacja jelita lub zapalenie błony śluzowej żołądka
- drętwienie lub mrowienie języka lub inne problemy z językiem, owrzodzenia w jamie ustnej, suchość w ustach jamie ustnej
- biegunka
- odruchy wymiotne, ból brzucha, niestrawność
- bóle stawów
- trudność lub niemożność przełykania wody
- bóle w klatce piersiowej
- uczucie zmęczenia lub słabości, kłopoty z poruszaniem się
- zmiany dotyczące komórek krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PECFENT

Lek PecFent należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Lek PecFent może zagrażać życiu dziecka, jeżeli zostanie przez niego przypadkowo zażyty.

- Nie stosować leku PecFent po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym oraz butelce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Nie należy stosować leku, jeżeli upłynęło więcej niż 14 dni od pierwszego użycia, (zarówno przy przygotowaniu do użycia jak i przy leczeniu epizodu bólu przebijającego)
- Należy zapisywać datę pierwszego użycia w pustym miejscu na etykiecie zabezpieczonego przed dziećmi pojemnika
- Jeżeli upłynęło ponad 5 dni od ostatniego użycia aerozolu do nosa PecFent, możliwe jest, że nie dojdzie do podania pełnej dawki leczniczej. W związku z tym, należy usunąć butelkę zgodnie z zamieszczonymi poniżej instrukcjami i rozpocząć stosowanie leku z nowej butelki
- Chronić przed światłem.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
- Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczającym przed dziećmi w celu ochrony przed światłem.
- Przechowywać butelkę w opakowaniu zabezpieczonym przed dziećmi przez cały czas, nawet po wyczerpaniu produktu.
- Lek PecFent, dla którego minął już termin ważności może w dalszym ciągu zawierać wystarczającą ilość leku, aby być szkodliwym dla innych osób, w szczególności dla dzieci. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Jakiegokolwiek niepotrzebne opakowania leku PecFent powinny zostać usunięte tak szybko, jak jest to możliwe, zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie **Usuwanie niewykorzystanego leku PecFent**. Jakiegokolwiek puste butelki powinny być umieszczone w opakowaniu zabezpieczonym przed dziećmi i usunięte poprzez odniesienie do apteki lub usunięcie zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek PecFent

Lek PecFent jest dostępny w dwóch mocach: PecFent 100 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór oraz PecFent 400 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór.

- Substancją czynną leku jest fentanyl.
PecFent 100 lub 400 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór
Każdy ml roztworu zawiera 1 000 mikrogramów (moc 100 mikrogramów) lub 4 000 mikrogramów (moc 400 mikrogramów) fentanylu (w postaci cytrynianu) 1 dawka (100 mikrolitrów) zawiera 100 mikrogramów (moc 100 mikrogramów) lub 400 mikrogramów (moc 400 mikrogramów) fentanylu (w postaci cytrynianu).
- Ponadto lek zawiera pektynę (E440), mannitol (E421), alkohol fenyloetylowy, propylu parahydroksybenzoesan (E216), sacharozę, wodę oczyszczoną oraz kwas chlorowodorowy (0,36%) lub sodu wodorotlenek dla dostosowania pH.

Jak wygląda lek PecFent i co zawiera opakowanie

Lek jest przezroczystym do prawie przezroczystego, bezbarwnym aerozolem do nosa w postaci roztworu. Znajduje się w przezroczystej, szklanej butelce z załączoną pompką z miarką. Pompka posiada licznik rozpyleń, który klika, co pozwala usłyszeć i zobaczyć, czy nastąpiło rozpylenie oraz ochronną nakrywkę. Po przygotowaniu do używania, można dokonać 8 pełnych rozpyleń. Każda butelka leku PecFent jest zapakowana w zabezpieczone przed dziećmi opakowanie.

Butelki leku PecFent w zabezpieczonych przed dziećmi opakowaniach dostarczane są w tekturowych pudełkach zawierających 1, 4 lub 12 butelki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Wielka Brytania

Wytwórca

L. Molteni & C. dei. F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A
Strada Statale 67 Tosco Romagnola,
Fraz. Granatieri – 50018 Scandicci (FI)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Royaume-Uni
Tél/Tel: + 44 (0)118 931 5050

Lietuva

Archimedes Pharma Ltd
Didžioji Britanija (*Jungtinė Karalystė*)
Tel: + 44 (0)118 931 5050

България

Великобритания (Обединеното кралство)
Тел.: + 44 (0)118 931 5050

Magyarország

Archimedes Pharma Ltd
Egyesült Királyság (*Nagy-Britannia*)
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Česká republika

Archimedes Pharma Ltd
Spojené království (*Velká Británie*)
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Danmark

Archimedes Pharma Ltd
Det Forenede Kongerige (*Storbritannien*)
Tlf: + 44 (0)118 931 5050

Deutschland

Archimedes Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 621124704-20

Eesti

Archimedes Pharma Ltd
Ühendkuningriik
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Ελλάδα

Archimedes Pharma Ltd
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 (0)118 931 5050

España

Archimedes Pharma Ibérica SL
Tel: + 34 (0) 91 3510373

France

Archimedes Pharma France SARL
Tél : +33 (0) 155702320

Ireland

Archimedes Pharma Ltd
UK
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Ísland

Archimedes Pharma Ltd
Sameinaða konungsdæmið (*Bretland*)
Sími: + 44 (0)118 931 5050

Italia

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Società di Esercizio S.p.A.
Tel: + 39.055.73611

Κύπρος

Archimedes Pharma Ltd
250 South Oak Way, Green Park
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 (0)118 931 5050

Malta

Archimedes Pharma Ltd
Ir-Renju Unit
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Nederland

Archimedes Pharma Ltd
Verenigd Koninkrijk
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Norge

Archimedes Pharma Ltd
Det forente kongerike (*Storbritannia*)
Tlf: + 44 (0)118 931 5050

Österreich

Archimedes Pharma Ltd
Vereinigtes Königreich
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Polska

Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 (012) 653 15 71

Portugal

Archimedes Pharma Ltd
Reino Unido Tel: + 44 (0)118 931 5050

România

Archimedes Pharma Ltd
Marea Britanie
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Slovenija

Archimedes Pharma Ltd
Združeno kraljestvo (*Velika Britanija*)
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Slovenská republika

Archimedes Pharma Ltd
Spojené kráľovstvo (*Veľká Británia*)
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Suomi/Finland

Archimedes Pharma Ltd
Yhdistynyt kuningaskunta (*Iso-Britannia*)
Puh/Tel: + 44 (0)118 931 5050

Sverige

Archimedes Pharma Ltd
Förenade Kungariket (*Storbritannien*)
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Latvija

Archimedes Pharma Ltd
Lielbritānija
Tel: + 44 (0)118 931 5050

United Kingdom

Archimedes Pharma Ltd
Tel: + 44 (0)118 931 5050

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.