

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PecFent 100 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 1.000 microgrammi di fentanil (come citrato)

1 erogazione (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato)

Ogni flacone contiene 1,55 ml (1,55 mg di fentanil) e assicura 8 erogazioni da 100 microgrammi

Eccipienti

Ogni erogazione contiene 0,02 mg di paraidrossibenzoato di propile (E216).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione (spray nasale)

Soluzione acquosa da chiara limpida a praticamente limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PecFent è indicato per il trattamento del Dolore Episodico Intenso (DEI - Breakthrough Pain) negli adulti già sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è un'esacerbazione transitoria del dolore che si aggiunge a un dolore di base persistente altrimenti controllato.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi sono i pazienti che assumono almeno 60 mg di morfina orale al giorno o 25 microgrammi di fentanil transdermico l'ora o 30 mg di ossicodone al giorno o 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e proseguito sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale abuso di fentanil.

Posologia

PecFent deve essere titolato a una dose "efficace", in grado di fornire un'adeguata analgesia e di ridurre al minimo le reazioni avverse, senza causare reazioni avverse eccessive (o intollerabili), per due episodi di DEI trattati consecutivamente. L'efficacia di una data dose deve essere valutata nel corso dei 30 minuti successivi.

I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione fino al raggiungimento di una dose efficace.

Una dose di PecFent può comprendere la somministrazione di 1 erogazione (dosi da 100 microgrammi o 400 microgrammi) o 2 erogazioni (dosi da 200 microgrammi o 800 microgrammi) dello stesso dosaggio (dosaggio da 100 microgrammi o 400 microgrammi).

I pazienti non devono assumere più di 4 dosi al giorno. Dopo la somministrazione di una dose, i pazienti devono attendere almeno quattro ore prima di trattare un altro episodio di DEI con PecFent.

Dose iniziale

- La dose iniziale di PecFent per trattare episodi di DEI è sempre 100 microgrammi (una erogazione), anche nei pazienti che passano a PecFent da un precedente trattamento con altri prodotti contenenti fentanil per il DEI.
- I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con PecFent.

Metodo di titolazione

- Ai pazienti deve essere prescritta una scorta di titolazione iniziale di un flacone (8 erogazioni) di PecFent 100 microgrammi/erogazione.
- Ai pazienti la cui dose iniziale è 100 microgrammi, e che hanno la necessità di aumentare la dose per l'assenza di effetto, può essere prescritto di utilizzare due erogazioni da 100 microgrammi (una in ciascuna narice) per l'episodio di DEI successivo. Se questa dose non dà risultati soddisfacenti, al paziente può essere prescritto un flacone di PecFent 400 microgrammi/erogazione, avvertendolo di passare a una erogazione da 400 microgrammi nel successivo episodio di dolore. Se questa dose non è efficace, il medico potrà indicare al paziente di aumentare la dose a due erogazioni da 400 microgrammi (una in ciascuna narice).
- Dall'inizio del trattamento i pazienti devono essere seguiti attentamente e la dose deve essere titolata fino al raggiungimento del livello efficace e confermata per due episodi di DEI trattati consecutivamente.

Titolazione nei pazienti che passano da un medicinale a base di fentanil a rilascio immediato a un altro

Potrebbero esserci differenze sostanziali nel profilo di farmacocinetica dei medicinali a base di fentanil a rilascio immediato, che comportano differenze clinicamente importanti della velocità e dell'entità dell'assorbimento del fentanil. Pertanto, quando i pazienti passano da un medicinale a base di fentanil indicato per il trattamento del dolore episodico intenso a un altro, incluse le formulazioni intranasali, è essenziale procedere nuovamente alla titolazione con il nuovo medicinale e non effettuare il passaggio secondo uno schema dose-per-dose (microgrammo-per-microgrammo).

Terapia di mantenimento

Una volta stabilita la dose efficace durante la titolazione, i pazienti devono continuare ad assumere questa dose fino a un massimo di 4 dosi al giorno.

Riaggiustamento della dose

In generale, la dose di mantenimento di PecFent deve essere aumentata solo quando con la dose attuale non si ottiene un adeguato trattamento del DEI per diversi episodi consecutivi.

Potrebbe essere necessaria una revisione della dose della terapia di base con oppioidi se i pazienti presentano costantemente più di quattro episodi di DEI nelle 24 ore.

Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta oppure il trattamento con PecFent deve essere sostituito con un altro analgesico.

Sospensione della terapia

PecFent deve essere sospeso immediatamente se il paziente non manifesta più episodi di dolore intenso. Il trattamento del dolore di base persistente deve essere continuato come prescritto. Se si richiede l'interruzione della terapia con tutti gli oppioidi, il paziente deve essere seguito con attenzione dal medico, in quanto è necessaria una terapia di graduale riduzione degli oppioidi al fine di evitare la possibilità di effetti causati da un'improvvisa sospensione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PecFent nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Uso negli anziani (di età superiore a 65 anni)

Nel programma di studi clinici con PecFent, 104 (26,1%) pazienti avevano più di 60 anni, 67 (16,8%) più di 65 anni e 15 (3,8%) più di 75. Non sono emerse indicazioni di una tendenza dei pazienti anziani a richiedere dosi inferiori o a manifestare un maggior numero di reazioni avverse. Ciononostante, in considerazione dell'importanza della funzione renale ed epatica nel metabolismo e nella clearance del fentanil, l'uso di PecFent negli anziani richiede ulteriore cautela. Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di PecFent nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica o renale

PecFent deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza epatica o renale moderata o grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

PecFent deve essere somministrato unicamente per via nasale.

PecFent può erogare dosi da 100, 200, 400 e 800 microgrammi, secondo lo schema seguente:

Dose richiesta (microgrammi)	Concentrazione del medicinale (microgrammi)	Quantità
100	100	Una erogazione somministrata in una narice
200	100	Una erogazione somministrata in ciascuna narice
400	400	Una erogazione somministrata in una narice
800	400	Una erogazione somministrata in ciascuna narice

Il flacone deve essere estratto dal contenitore a prova di bambino immediatamente prima dell'uso e il cappuccio di protezione deve essere rimosso. Prima del primo utilizzo, il flacone deve essere caricato tenendolo in posizione verticale e semplicemente premendo e rilasciando l'impugnatura su entrambi i lati dell'applicatore, fino a quando non appare una barra verde nella finestra contadosi (ciò dovrebbe avvenire dopo quattro erogazioni).

Se il prodotto non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta. Eliminare il flacone 60 giorni dopo la prima apertura.

Per somministrare PecFent, l'applicatore deve essere inserito a una breve distanza (circa 1 cm) nella narice e puntato leggermente verso il ponte del naso. L'erogazione viene quindi somministrata premendo e rilasciando l'impugnatura su entrambi i lati dell'applicatore. Si udirà un clic e il numero visualizzato sul contadosi avanzerà di uno.

I pazienti devono essere avvisati che potrebbero non avvertire l'erogazione somministrata e, per confermare l'effettiva erogazione, devono quindi fare affidamento sul clic udibile e sull'avanzamento del numero sul contadosi.

Le gocce di PecFent nebulizzate formano un gel all'interno del naso. I pazienti devono essere avvertiti di non soffiarsi il naso subito dopo la somministrazione di PecFent.

Il cappuccio di protezione deve essere riposizionato dopo ogni utilizzo e il flacone deve essere riposto nel contenitore a prova di bambino per una conservazione sicura.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi, poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Grave depressione respiratoria o gravi pneumopatie ostruttive.

Trattamento del dolore acuto diverso dal DEI.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere informati che PecFent contiene un principio attivo in una quantità che potrebbe risultare fatale per un bambino e che, pertanto, PecFent deve essere tenuto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Al fine di ridurre i rischi di reazioni avverse correlate agli oppioidi e di individuare la dose efficace, è indispensabile che gli operatori sanitari tengano i pazienti sotto attenta osservazione durante il processo di titolazione.

È importante che il trattamento con oppioidi a lunga durata d'azione, impiegato per il dolore persistente del paziente, sia stabilizzato prima di iniziare la terapia con PecFent.

Depressione respiratoria

Esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso di fentanil. I pazienti con dolore sottoposti a terapia cronica con oppioidi sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria, pertanto il rischio di depressione respiratoria in questi pazienti è ridotto. L'uso concomitante di inibitori del sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Pneumopatie croniche

Nei pazienti con pneumopatie croniche ostruttive, fentanil può causare reazioni avverse più gravi. In tali pazienti gli oppioidi possono ridurre lo stimolo respiratorio e aumentare la resistenza delle vie aeree.

Aumento della pressione endocranica

PecFent deve essere somministrato solo con estrema cautela nei pazienti che potrebbero essere particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO₂, ad esempio quelli che evidenziano un aumento della pressione endocranica o un'alterazione dello stato di coscienza. Gli oppioidi possono confondere il decorso clinico dei pazienti con trauma cranico e devono essere usati solo se clinicamente giustificato.

Cardiopatie

Il fentanil può indurre bradicardia. PecFent deve essere quindi usato con cautela nei pazienti con bradiaritmie pregresse o preesistenti.

Insufficienza epatica o renale

PecFent va inoltre somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale. L'impatto dell'insufficienza epatica e renale sulla farmacocinetica del medicinale non è stato valutato; tuttavia, con la somministrazione endovenosa si è evidenziata un'alterazione della clearance di fentanil nell'insufficienza epatica o renale, a causa delle alterazioni della clearance metabolica e delle proteine plasmatiche. Pertanto, occorre usare particolare cautela durante il processo di titolazione nei pazienti con insufficienza epatica o renale moderata o grave.

Attenta considerazione deve essere prestata ai pazienti con ipovolemia e ipotensione.

Potenziale di abuso e tolleranza

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi, quali fentanil, possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. È tuttavia rara la dipendenza iatrogena in seguito all'uso terapeutico di oppioidi.

Gli atleti devono essere informati che il trattamento con fentanil potrebbe comportare la positività ai test antidoping.

Sindrome serotoninica

Si raccomanda cautela quando PecFent viene somministrato congiuntamente a farmaci che agiscono sul sistema di neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninica potenzialmente fatale può svilupparsi in caso di uso congiunto con farmaci serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, SNRI), oltre che con farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino-ossidasi [*Monoamine Oxidase Inhibitors*, IMAO]). Questo può accadere alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.5).

La sindrome serotoninica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es. iperreflessia, incoordinazione, rigidità), e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninica, il trattamento con PecFent deve essere interrotto.

Via di somministrazione

PecFent è destinato unicamente alla somministrazione intranasale e non deve essere somministrato per altre vie. A causa delle proprietà chimico-fisiche degli eccipienti contenuti nella formulazione, deve essere evitata in particolare l'iniezione endovenosa o endoarteriosa.

Disturbi nasali

Se il paziente manifesta episodi ricorrenti di epistassi o fastidio nasale durante l'assunzione di PecFent, deve essere considerata una modalità di somministrazione alternativa per il trattamento del dolore episodico intenso.

Eccipienti di PecFent

PecFent contiene paraidrossibenzoato di propile (E216) che, in alcuni pazienti, può causare reazioni allergiche (verosimilmente tardive) e, in casi eccezionali, broncospasmo (se il medicinale non è correttamente somministrato).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fentanil è metabolizzato principalmente tramite il sistema dell'isoenzima 3A4 del citocromo P450 umano (CYP3A4), pertanto potrebbero verificarsi potenziali interazioni quando PecFent viene somministrato in concomitanza con agenti che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione con agenti che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di PecFent. L'uso concomitante di PecFent con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, succo di pompelmo e verapamil) può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil, causando potenzialmente gravi reazioni avverse da farmaco, inclusa depressione respiratoria fatale. I pazienti trattati con PecFent in concomitanza con moderati o forti inibitori del CYP3A4 devono essere tenuti sotto attenta osservazione per un periodo prolungato. Un aumento della dose deve essere effettuato con cautela.

L'uso concomitante di altri inibitori del sistema nervoso centrale, inclusi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici sedativi e alcol può produrre effetti depressivi additivi.

Farmaci serotoninergici:

La somministrazione congiunta di fentanil con un agente serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino-ossidasi (MAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninica, una condizione potenzialmente fatale.

PecFent non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un potenziamento forte e imprevedibile da parte degli inibitori delle MAO.

Non è raccomandato l'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Essi hanno un'elevata affinità per i recettori degli oppioidi, con attività intrinseca relativamente limitata; pertanto, antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi da sospensione nei pazienti dipendenti da oppioidi.

È stato dimostrato che l'uso concomitante di ossimetazolina per via nasale riduce l'assorbimento di PecFent (vedere paragrafo 5.2). Durante la titolazione, non è pertanto raccomandato l'uso concomitante di decongestionanti vasocostrittori per via nasale, in quanto ciò potrebbe portare a stabilire una dose superiore a quella richiesta per il paziente. Anche il trattamento di mantenimento con PecFent può essere meno efficace nei pazienti affetti da rinite, se viene somministrato in concomitanza con un decongestionante nasale vasocostrittore. Se ciò accade, i pazienti devono essere avvisati di interrompere l'assunzione del decongestionante.

L'uso concomitante di PecFent e altri medicinali (diversi da ossimetazolina) somministrati per via nasale non è stato valutato negli studi clinici. Altri trattamenti per via nasale devono essere evitati entro 15 minuti dalla somministrazione di PecFent.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati relativi all'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. PecFent non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

In seguito al trattamento a lungo termine, fentanil può causare sintomi da sospensione nel neonato. Si consiglia di non usare fentanil durante il travaglio e il parto (incluso il parto con taglio cesareo), perché il fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto. Se si somministra PecFent, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il bambino.

Allattamento

Fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel lattante. Fentanil non deve essere usato da donne che allattano e l'allattamento non deve essere ripreso fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sugli effetti di fentanil sulla fertilità.

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

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

Tuttavia, gli analgesici oppioidi possono alterare la capacità mentale e/o fisica richiesta per guidare veicoli o usare macchinari.

Si deve raccomandare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari se compaiono sonnolenza, capogiri o disturbi visivi, o altre reazioni avverse che possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con l'uso di PecFent sono da prevedersi le tipiche reazioni avverse degli oppioidi. Spesso queste cessano o si riducono di intensità con l'uso continuato del medicinale, quando il paziente viene titolato alla dose più idonea. Tuttavia, le reazioni avverse più gravi sono depressione respiratoria (che può portare potenzialmente ad apnea o arresto respiratorio), depressione circolatoria, ipotensione e shock; tutti i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare la comparsa di questi sintomi.

Gli studi clinici condotti con PecFent sono stati concepiti per valutare la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del DEI e tutti i pazienti erano anche sottoposti a terapie di base con oppioidi, ad esempio morfina a rilascio controllato o fentanil transdermico, per il dolore persistente. Pertanto, non è possibile separare in modo definitivo gli effetti dovuti esclusivamente a PecFent.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con PecFent **e/o con altri preparati contenenti fentanil** durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing (la frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)).

	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Polmonite Rinofaringite Faringite Rinite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disidratazione Iperglicemia Diminuzione dell'appetito Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici	Disorientamento	Abuso di farmaci Delirium Allucinazioni Stato confusionale Depressione Disturbo da deficit di attenzione/iperattività Ansia Umore euforico Nervosismo	Insonnia

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia Capogiri Sonnolenza Cefalea	Perdita di coscienza Depressione del livello di coscienza Convulsioni Ageusia Anosmia Deficit della memoria Parosmia Disturbo del linguaggio Sedazione Letargia Tremore	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	
Patologie cardiache		Cianosi	
Patologie vascolari		Insufficienza cardiovascolare Linfoedema Ipotensione Vampate di calore	Rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi Rinorrea Fastidio nasale	Ostruzione delle vie respiratorie superiori Dolore faringolaringeo Rinalgia Disturbi della mucosa nasale Tosse Dispnea Starnuti Congestione del tratto respiratorio superiore Congestione nasale Ipoestesia intranasale Irritazione della gola Scolo retronasale Secchezza nasale	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Vomito Nausea Costipazione	Perforazione intestinale Peritonite Ipoestesia orale Parestesia orale Diarrea Conati di vomito Dolore addominale Disturbi della lingua Ulcerazione della bocca Dispepsia Secchezza della bocca	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Iperidrosi Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Spasmi muscolari	

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie renali e urinarie		Anuria Disuria Proteinuria Minzione ritardata	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Emorragia vaginale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore toracico non cardiaco Astenia Brividi Edema facciale Edema periferico Disturbi dell'andatura Febbre Affaticamento Malessere Sete	Sindrome da sospensione*
Esami diagnostici		Riduzione della conta piastrinica Aumento ponderale	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Uso improprio intenzionale di farmaci Errori terapeutici	

*sintomi da sospensione di oppioidi, quali nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione, sono stati osservati con fentanil transmucosale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

4.9 Sovradosaggio

Si prevede che i sintomi del sovradosaggio da fentanil per via nasale siano di natura simile a quelli provocati da fentanil per via endovenosa e altri oppioidi, e sono un prolungamento della relativa azione farmacologica, con depressione respiratoria come effetto significativo più grave.

Il trattamento immediato del sovradosaggio da oppioidi prevede l'assicurazione della pervietà delle vie respiratorie, la stimolazione fisica e verbale del paziente, la valutazione del livello di coscienza, lo stato della ventilazione e circolatorio, e la ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessario.

Per il trattamento del sovradosaggio (ingestione accidentale) nei soggetti mai trattati con oppioidi, è necessario raggiungere un accesso endovenoso e utilizzare naloxone o altri antagonisti degli oppioidi, come clinicamente indicato. La durata della depressione respiratoria in seguito a un sovradosaggio può essere superiore a quella degli effetti dell'azione dell'antagonista degli oppioidi (ad es. l'emivita del naloxone varia da 30 a 81 minuti) e potrebbe essere necessario ripetere la somministrazione. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del singolo antagonista degli oppioidi per informazioni dettagliate su tale utilizzo.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti in terapia con oppioidi, è necessario ottenere un accesso endovenoso. L'uso prudente di naloxone o un altro antagonista degli oppioidi può essere

giustificato in alcuni casi, ma è associato al rischio di accelerazione della sindrome da sospensione acuta.

Va notato che, sebbene si siano osservati aumenti statisticamente significativi dei livelli di C_{max} dopo una seconda dose di PecFent, somministrata una o due ore dopo la dose iniziale, questo aumento non è considerato sufficientemente elevato da indicare il probabile verificarsi di un accumulo o sovraesposizione clinicamente preoccupante, fornendo un ampio margine di sicurezza per l'intervallo di somministrazione raccomandato di quattro ore.

Sebbene non si sia osservata rigidità muscolare con interferenza sulla respirazione in seguito all'uso di PecFent, ciò è possibile con fentanil ed altri oppioidi. Se ciò si verifica, il trattamento prevede l'impiego di ventilazione assistita, di un antagonista degli oppioidi e, come alternativa finale, di un bloccante neuromuscolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; derivati della fenilpiperidina, codice ATC: N02A B03.

Meccanismo d'azione

Fentanil è un analgesico oppioide che interagisce principalmente con il recettore μ degli oppioidi. Le sue principali azioni terapeutiche sono l'analgesia e la sedazione. Gli effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, costipazione, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Effetti farmacodinamici

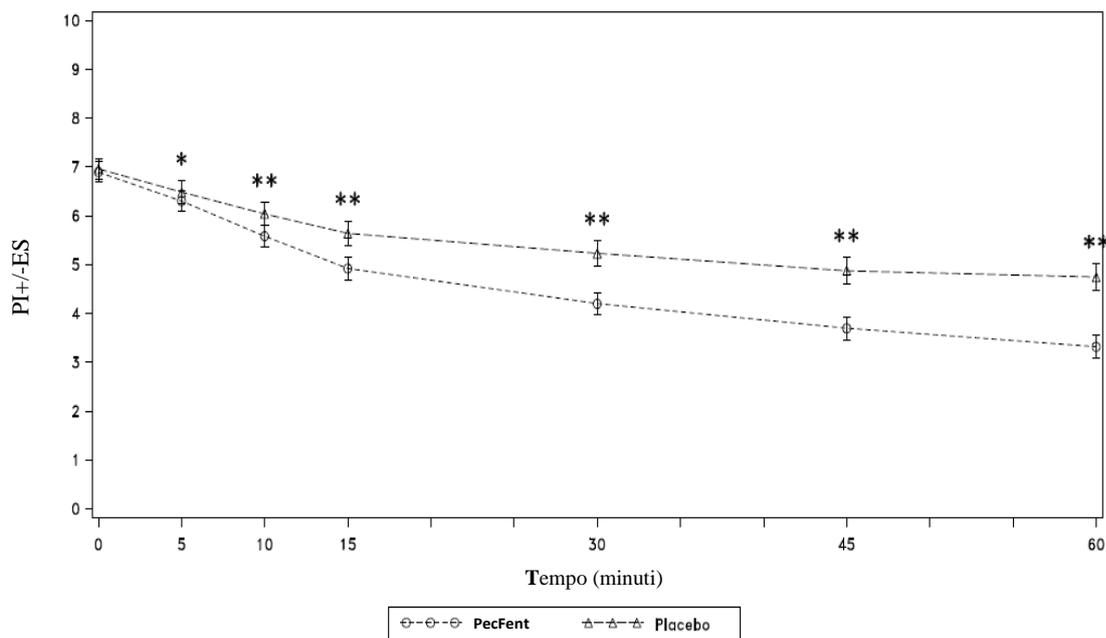
È stato condotto uno studio crossover, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, nel quale 114 pazienti che manifestavano in media 1-4 episodi di dolore intenso (DEI) al giorno, durante la terapia di mantenimento con oppioidi, sono stati arruolati in una fase di titolazione iniziale in aperto, al fine di individuare una dose efficace di PecFent (Studio CP043). I pazienti arruolati nella fase in doppio cieco sono stati trattati per un numero massimo di 10 episodi di DEI con PecFent (7 episodi) o placebo (3 episodi) in ordine casuale.

Dei pazienti inseriti nella fase di titolazione, solo 7 (6,1 %) non sono giunti a una dose efficace a causa dell'assenza di efficacia, mentre 6 (5,3 %) si sono ritirati a causa di eventi avversi.

L'endpoint primario era il confronto tra la somma delle differenze dell'intensità del dolore 30 minuti dopo la somministrazione (SPID₃₀), che era pari a 6,57 negli episodi trattati con PecFent, rispetto a 4,45 per il placebo ($p < 0,0001$). La SPID per gli episodi trattati con PecFent è stata inoltre significativamente diversa rispetto al placebo a 10, 15, 45 e 60 minuti dalla somministrazione.

I punteggi medi dell'intensità del dolore (73 pazienti) per tutti gli episodi trattati con PecFent (459 episodi), rispetto a quelli trattati con placebo (200 episodi), erano significativamente inferiori, a 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minuti dalla somministrazione (vedere Figura 1).

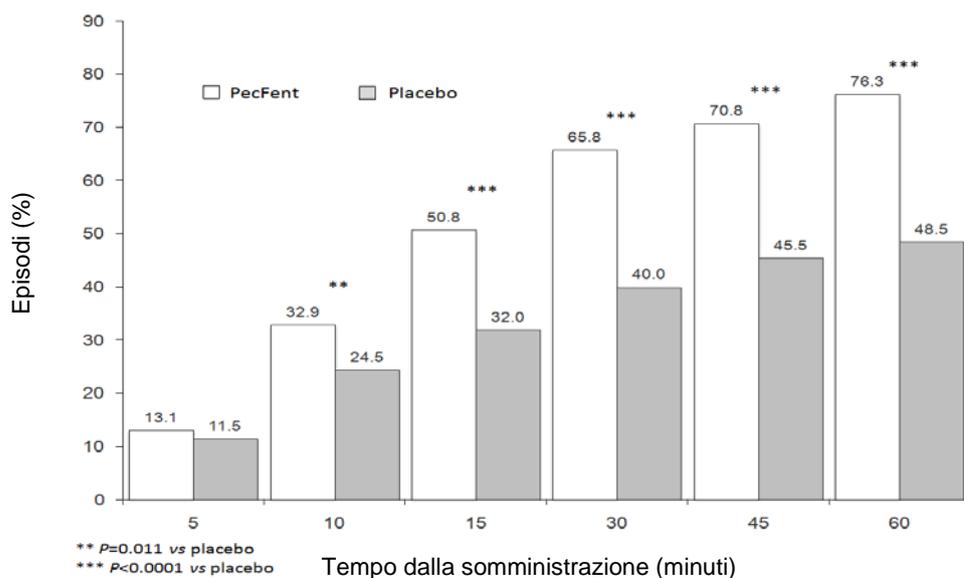
Figura 1: Punteggi medi dell'intensità del dolore (\pm ES) ad ogni punto di rilevazione temporale (popolazione mITT)



Nota: Punteggi di intensità del dolore (media delle medie dei soggetti) dopo somministrazione di **PecFent** e placebo.
 * Differenza significativa rilevata al livello alfa $\leq 0,05$ tra **PecFent** e placebo in tale punto di rilevazione temporale.
 ** Differenza significativa rilevata al livello alfa $\leq 0,01$ tra **PecFent** e placebo in tale punto di rilevazione temporale.

La superiore efficacia di PecFent rispetto al placebo è stata corroborata dai dati derivanti dagli endpoint secondari, incluso il numero di episodi di DEI con sollievo del dolore clinicamente significativo, definito come riduzione del punteggio dell'intensità del dolore almeno pari a 2 (vedere Figura 2).

Figura 2: Sollievo clinicamente significativo del dolore– PecFent vs. placebo: % di episodi dei pazienti con riduzione ≥ 2 punti dell'intensità del dolore



In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco di confronto (Studio 044), di disegno simile allo Studio 043, condotto in pazienti tolleranti agli oppioidi con dolore oncologico

episodico intenso, trattati con dosi stabili di oppioidi regolarmente somministrati, PecFent si è dimostrato superiore a morfina solfato a rilascio immediato (IRMS). La superiorità è stata dimostrata dall'endpoint primario, la differenza nell'intensità del dolore entro 15 minuti, che era pari a 3,02 nei pazienti trattati con PecFent, rispetto a 2,69 nei pazienti trattati con IRMS ($p=0,0396$).

In uno studio di sicurezza a lungo termine, in aperto (Studio 045), 355 pazienti sono stati inseriti in una fase di trattamento di 16 settimane, durante la quale 42.227 episodi di dolore oncologico intenso (DEI) sono stati trattati con PecFent. Cento di questi pazienti hanno continuato il trattamento fino a 26 mesi, in una fase di estensione. Dei 355 pazienti trattati nella fase in aperto, il 90 % non ha richiesto un aumento della dose.

Nello studio randomizzato, controllato verso placebo (CP043), il 9,4% dei 459 episodi trattati con PecFent in 73 pazienti ha richiesto l'uso di ulteriori farmaci (di salvataggio) entro 60 minuti dalla somministrazione. Nello studio in aperto di più lunga durata (CP045), questa percentuale è stata pari al 6,0% dei 42.227 episodi in 355 pazienti trattati con PecFent durante un numero massimo di 159 giorni di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

Fentanil è altamente lipofilo e può essere assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale e più lentamente per via gastrointestinale. Subisce un metabolismo di primo passaggio a livello epatico e intestinale, e i metaboliti non contribuiscono agli effetti terapeutici di fentanil.

PecFent utilizza il sistema di trasporto dei farmaci per via nasale PecSys, per modulare il trasporto e l'assorbimento di fentanil. Il sistema PecSys consente l'erogazione del prodotto nell'area frontale della cavità nasale, sotto forma di gocce finemente nebulizzate, che si trasformano in gel a contatto con gli ioni di calcio presenti nella mucosa nasale. Il fentanil si diffonde dal gel e viene assorbito attraverso la mucosa nasale; questo assorbimento di fentanil modulato dal gel limita il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}), consentendo però di raggiungere precocemente il tempo a tale picco (T_{max}).

Non è stato studiato l'effetto dell'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di PecFent.

Assorbimento

In uno studio di farmacocinetica che ha confrontato PecFent (100, 200, 400 e 800 microgrammi) con fentanil citrato transmucosale orale (OTFC, 200 microgrammi), è stato dimostrato che fentanil viene rapidamente assorbito dopo la somministrazione intranasale di una singola dose di PecFent, con T_{max} mediano compreso tra 15 e 21 minuti (il T_{max} per OTFC è stato di circa 90 minuti). La variabilità della farmacocinetica di fentanil è stata notevole dopo il trattamento sia con PecFent che con OTFC. La biodisponibilità relativa di fentanil nel trattamento con PecFent, rispetto a OTFC 200 microgrammi, è stata approssimativamente del 120 %.

I principali parametri di farmacocinetica sono riportati nella tabella seguente.

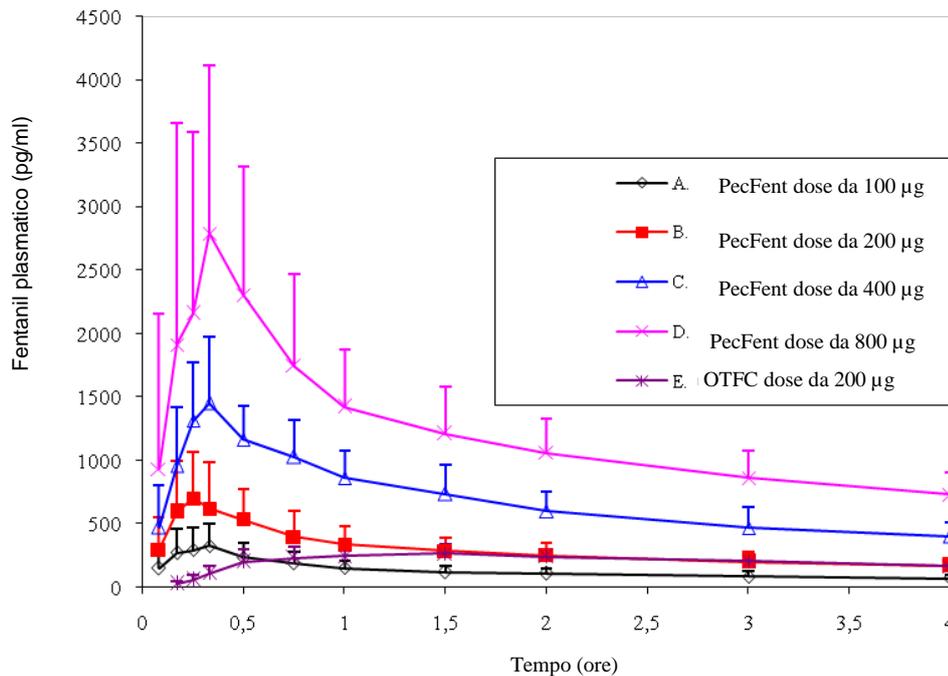
Parametri di farmacocinetica in soggetti adulti trattati con PecFent e OTFC

Parametri di farmacocinetica (media (%CV))	PecFent				OTFC
	100 microgrammi	200 microgrammi	400 microgrammi	800 microgrammi	200 microgrammi
T _{max} (ore)*	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.ora/ml)	2460,5 (17,9)	4359,9 (29,8)	7513,4 (26,7)	17272 (48,9)	3735,0 (32,8)
t _{1/2} (ora)	21,9 (13,6)	24,9 (51,3)	15,0 (24,7)	24,9 (92,5)	18,6 (31,4)

*Dati per T_{max} presentati come mediana (intervallo).

Le curve per ogni livello di dose sono simili nella forma, mentre l'aumento dei livelli di dose produce un aumento dei livelli plasmatici di fentanil. La proporzionalità rispetto alla dose è stata dimostrata per la C_{max} e l'area sotto la curva (AUC), nell'intervallo posologico da 100 microgrammi a 800 microgrammi (vedere Figura 3). In caso di passaggio a PecFent da un altro prodotto a base di fentanil per il DEI, è necessaria una titolazione della dose indipendente con PecFent, poiché la biodisponibilità tra i prodotti varia significativamente.

Figura 3: Concentrazioni plasmatiche medie di fentanil dopo dosi singole di PecFent e OTFC in soggetti sani



È stato condotto uno studio di farmacocinetica per valutare l'assorbimento e la tollerabilità di una dose singola di PecFent, in pazienti con rinite allergica stagionale da pollini, confrontando gli stati senza somministrazione, con somministrazione acuta (rinite) e con somministrazione acuta seguita da trattamento con ossimetazolina.

Non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo della rinite acuta su C_{max}, T_{max} o sull'esposizione complessiva a fentanil, confrontando gli stati senza somministrazione con gli stati con somministrazione acuta. Dopo il trattamento dello stato rinitico acuto con ossimetazolina, vi è stata una riduzione della C_{max} e dell'esposizione, e un aumento del T_{max}, in misura statisticamente, e verosimilmente clinicamente, significativa.

Distribuzione

Fentanil è altamente lipofilo ed è ben distribuito oltre il sistema vascolare, con un grande volume di distribuzione apparente. I dati sugli animali hanno evidenziato che, dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza, seguito da una più lenta ridistribuzione ai muscoli e al tessuto adiposo.

Il legame alle proteine plasmatiche di fentanil è pari all'80 – 85 %. La principale proteina di legame è l'alfa-1 glicoproteina acida, ma sia l'albumina che le lipoproteine contribuiscono in una certa misura. La frazione libera di fentanil aumenta con l'acidosi.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche dopo somministrazione nasale di PecFent non sono state caratterizzate negli studi clinici. Fentanil viene metabolizzato nel fegato in norfentanil dall'isoforma CYP3A4 del citocromo. Il norfentanil non è risultato farmacologicamente attivo negli studi sugli animali. Viene eliminato per oltre il 90 % mediante biotrasformazione nei metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati.

Eliminazione

L'eliminazione di fentanil dopo somministrazione intranasale di PecFent non è stata caratterizzata in uno studio del bilancio di massa. Meno del 7 % di una dose somministrata di fentanil è escreto immodificato nelle urine, e solo l'1 % circa viene escreto immodificato nelle feci. I metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine, mentre l'escrezione fecale è di minore importanza.

La clearance plasmatica totale di fentanil, dopo somministrazione endovenosa, è circa 42 l/h.

Linearità/Non linearità

La proporzionalità rispetto alla dose è stata dimostrata per la C_{max} e l'AUC, nell'intervallo posologico da 100 microgrammi a 800 microgrammi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli studi di tossicità dello sviluppo embriofetale condotti nel ratto e nel coniglio non hanno rivelato malformazioni o variazioni dello sviluppo indotte dal composto somministrato durante il periodo dell'organogenesi.

In uno studio sulla fertilità e lo sviluppo embrionale iniziale nel ratto, un effetto mediato dai maschi è stato osservato a dosi elevate (300 mcg/kg/die, s.c.) ed è coerente con gli effetti sedativi del fentanil negli studi sugli animali.

Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto, a dosi che causano grave tossicità materna. Ulteriori evidenze a dosi tossiche per la madre nella prole di prima generazione (F1) sono state ritardo nello sviluppo fisico, nelle funzioni sensoriali, nei riflessi e nel comportamento. Questi effetti potrebbero essere effetti indiretti, dovuti ad un'alterata assistenza materna e/o a una riduzione dell'allattamento, oppure a un effetto diretto di fentanil sulla prole.

Gli studi di cancerogenicità (saggio biologico dermico alternativo a 26 settimane nei topi transgenici Tg.AC; studio di cancerogenicità sottocutanea a due anni nei ratti) condotti con fentanil non hanno evidenziato risultati indicativi di un potenziale oncogeno. L'analisi delle sezioni di cervello dello

studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Pectina (E440)

Mannitolo (E421)

Alcol feniletilico

Paraidrossibenzoato di propile (E216)

Saccarosio

Acido cloridrico (0,36%) o sodio idrossido (per la correzione del pH)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo il primo utilizzo: 60 giorni

Se il prodotto non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta. Raccomandare al paziente di scrivere la data del primo utilizzo nell'apposito spazio sull'etichetta del contenitore a prova di bambino

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere il flacone nel contenitore a prova di bambino per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare sempre il flacone nel contenitore a prova di bambino, anche quando è terminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone (vetro di tipo I trasparente), con pompa dosatrice applicata dotata di un contadosi udibile e un cappuccio protettivo. Confezionato in un contenitore a prova di bambino a guscio.

Ogni flacone contiene 1,55 ml che assicurano 8 erogazioni complete.

I flaconi nei rispettivi contenitori a prova di bambino sono forniti in confezioni di cartone contenenti 1, 4 o 12 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I flaconi di PecFent parzialmente utilizzati possono contenere una quantità di medicinale tale da risultare nociva o potenzialmente letale per un bambino. Anche se il flacone è vuoto o se vi è rimasta una piccola quantità di medicinale, PecFent deve essere smaltito correttamente, secondo la procedura seguente:

- I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere istruiti in merito al corretto smaltimento di tutti i flaconi di PecFent inutilizzati, parzialmente utilizzati e utilizzati. Il paziente deve essere istruito sulla corretta procedura in merito.
- Se nel flacone sono rimaste dosi terapeutiche inutilizzate, avvisare il paziente di espellerle dirigendo lo spruzzo lontano da sé (e da qualsiasi altra persona o animale), fino a quando non compare il numero “8” nella finestra contadosi e non è più possibile erogare dosi terapeutiche complete dal flacone.
- Una volta che il contadosi ha raggiunto il numero “8”, il paziente deve continuare a premere sull’impugnatura (si avvertirà una maggiore resistenza) per quattro volte in totale, così da espellere l’eventuale medicinale residuo dal flacone.
- Una volta erogate le 8 dosi terapeutiche, il paziente non udirà un clic e il contadosi non avanzerà oltre il numero “8”; gli ulteriori spruzzi erogati non sono dosi complete e **non** devono essere utilizzati per scopi terapeutici.

Non appena PecFent non è più necessario, i pazienti e i familiari devono essere avvisati di smaltire sistematicamente gli eventuali flaconi rimasti dalla prescrizione non appena possibile, riponendoli nel contenitore a prova di bambino e smaltendoli in conformità alla normativa locale vigente, o restituendoli alla farmacia.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Archimedes Development Ltd
Albert Einstein Centre
Nottingham Science and Technology Park, University Boulevard
Nottingham
NG7 2TN
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PecFent 400 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 4.000 microgrammi di fentanil (come citrato)

1 erogazione (100 microlitri) contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato)

Ogni flacone contiene 1,55 ml (6,20 mg di fentanil) e assicura 8 erogazioni da 400 microgrammi

Eccipienti

Ogni erogazione contiene 0,02 mg di paraidrossibenzoato di propile (E216).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione (spray nasale)

Soluzione acquosa da chiara limpida a praticamente limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PecFent è indicato per il trattamento del Dolore Episodico Intenso (DEI - Breakthrough Pain) negli adulti già sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è un'esacerbazione transitoria del dolore che si aggiunge a un dolore di base persistente altrimenti controllato.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi sono i pazienti che assumono almeno 60 mg di morfina orale al giorno o 25 microgrammi di fentanil transdermico l'ora o 30 mg di ossicodone al giorno o 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e proseguito sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale abuso di fentanil.

Posologia

PecFent deve essere titolato a una dose "efficace", in grado di fornire un'adeguata analgesia e di ridurre al minimo le reazioni avverse, senza causare reazioni avverse eccessive (o intollerabili), per due episodi di DEI trattati consecutivamente. L'efficacia di una data dose deve essere valutata nel corso dei 30 minuti successivi.

I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione fino al raggiungimento di una dose efficace.

Una dose di PecFent può comprendere la somministrazione di 1 erogazione (dosi da 100 microgrammi o 400 microgrammi) o 2 erogazioni (dosi da 200 microgrammi o 800 microgrammi) dello stesso dosaggio (dosaggio da 100 microgrammi o 400 microgrammi).

I pazienti non devono assumere più di 4 dosi al giorno. Dopo la somministrazione di una dose, i pazienti devono attendere almeno quattro ore prima di trattare un altro episodio di DEI con PecFent.

Dose iniziale

- La dose iniziale di PecFent per trattare episodi di DEI è sempre 100 microgrammi (una erogazione), anche nei pazienti che passano a PecFent da un precedente trattamento con altri prodotti contenenti fentanil per il DEI.
- I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con PecFent.

Metodo di titolazione

- Ai pazienti deve essere prescritta una scorta di titolazione iniziale di un flacone (8 erogazioni) di PecFent 100 microgrammi/erogazione.
- Ai pazienti la cui dose iniziale è 100 microgrammi, e che hanno la necessità di aumentare la dose per l'assenza di effetto, può essere prescritto di utilizzare due erogazioni da 100 microgrammi (una in ciascuna narice) per l'episodio di DEI successivo. Se questa dose non dà risultati soddisfacenti, al paziente può essere prescritto un flacone di PecFent 400 microgrammi/erogazione, avvertendolo di passare a una erogazione da 400 microgrammi nel successivo episodio di dolore. Se questa dose non è efficace, il medico potrà indicare al paziente di aumentare la dose a due erogazioni da 400 microgrammi (una in ciascuna narice).
- Dall'inizio del trattamento i pazienti devono essere seguiti attentamente e la dose deve essere titolata fino al raggiungimento del livello efficace e confermata per due episodi di DEI trattati consecutivamente.

Titolazione nei pazienti che passano da un medicinale a base di fentanil a rilascio immediato a un altro

Potrebbero esserci differenze sostanziali nel profilo di farmacocinetica dei medicinali a base di fentanil a rilascio immediato, che comportano differenze clinicamente importanti della velocità e dell'entità dell'assorbimento del fentanil. Pertanto, quando i pazienti passano da un medicinale a base di fentanil indicato per il trattamento del dolore episodico intenso a un altro, incluse le formulazioni intranasali, è essenziale procedere nuovamente alla titolazione con il nuovo medicinale e non effettuare il passaggio secondo uno schema dose-per-dose (microgrammo-per-microgrammo).

Terapia di mantenimento

Una volta stabilita la dose efficace durante la titolazione, i pazienti devono continuare ad assumere questa dose fino a un massimo di 4 dosi al giorno.

Riaggiustamento della dose

In generale, la dose di mantenimento di PecFent deve essere aumentata solo quando con la dose attuale non si ottiene un adeguato trattamento del DEI per diversi episodi consecutivi.

Potrebbe essere necessaria una revisione della dose della terapia di base con oppioidi se i pazienti presentano costantemente più di quattro episodi di DEI nelle 24 ore.

Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta oppure il trattamento con PecFent deve essere sostituito con un altro analgesico.

Sospensione della terapia

PecFent deve essere sospeso immediatamente se il paziente non manifesta più episodi di dolore intenso. Il trattamento del dolore di base persistente deve essere continuato come prescritto. Se si richiede l'interruzione della terapia con tutti gli oppioidi, il paziente deve essere seguito con attenzione dal medico, in quanto è necessaria una terapia di graduale riduzione degli oppioidi al fine di evitare la possibilità di effetti causati da un'improvvisa sospensione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PecFent nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Uso negli anziani (di età superiore a 65 anni)

Nel programma di studi clinici con PecFent, 104 (26,1%) pazienti avevano più di 60 anni, 67 (16,8%) più di 65 anni e 15 (3,8%) più di 75. Non sono emerse indicazioni di una tendenza dei pazienti anziani a richiedere dosi inferiori o a manifestare un maggior numero di reazioni avverse. Ciononostante, in considerazione dell'importanza della funzione renale ed epatica nel metabolismo e nella clearance del fentanil, l'uso di PecFent negli anziani richiede ulteriore cautela. Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di PecFent nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica o renale

PecFent deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza epatica o renale moderata o grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

PecFent deve essere somministrato unicamente per via nasale.

PecFent può erogare dosi da 100, 200, 400 e 800 microgrammi, secondo lo schema seguente:

Dose richiesta (microgrammi)	Concentrazione del medicinale (microgrammi)	Quantità
100	100	Una erogazione somministrata in una narice
200	100	Una erogazione somministrata in ciascuna narice
400	400	Una erogazione somministrata in una narice
800	400	Una erogazione somministrata in ciascuna narice

Il flacone deve essere estratto dal contenitore a prova di bambino immediatamente prima dell'uso e il cappuccio di protezione deve essere rimosso. Prima del primo utilizzo, il flacone deve essere caricato tenendolo in posizione verticale e semplicemente premendo e rilasciando l'impugnatura su entrambi i lati dell'applicatore, fino a quando non appare una barra verde nella finestra contadosi (ciò dovrebbe avvenire dopo quattro erogazioni).

Se il prodotto non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta. Eliminare il flacone 60 giorni dopo la prima apertura.

Per somministrare PecFent, l'applicatore deve essere inserito a una breve distanza (circa 1 cm) nella narice e puntato leggermente verso il ponte del naso. L'erogazione viene quindi somministrata premendo e rilasciando l'impugnatura su entrambi i lati dell'applicatore. Si udirà un clic e il numero visualizzato sul contadosi avanzerà di uno.

I pazienti devono essere avvisati che potrebbero non avvertire l'erogazione somministrata e, per confermare l'effettiva erogazione, devono quindi fare affidamento sul clic udibile e sull'avanzamento del numero sul contadosi.

Le gocce di PecFent nebulizzate formano un gel all'interno del naso. I pazienti devono essere avvertiti di non soffiarsi il naso subito dopo la somministrazione di PecFent.

Il cappuccio di protezione deve essere riposizionato dopo ogni utilizzo e il flacone deve essere riposto nel contenitore a prova di bambino per una conservazione sicura.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi, poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Grave depressione respiratoria o gravi pneumopatie ostruttive.

Trattamento del dolore acuto diverso dal DEI.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere informati che PecFent contiene un principio attivo in una quantità che potrebbe risultare fatale per un bambino e che, pertanto, PecFent deve essere tenuto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Al fine di ridurre i rischi di reazioni avverse correlate agli oppioidi e di individuare la dose efficace, è indispensabile che gli operatori sanitari tengano i pazienti sotto attenta osservazione durante il processo di titolazione.

È importante che il trattamento con oppioidi a lunga durata d'azione, impiegato per il dolore persistente del paziente, sia stabilizzato prima di iniziare la terapia con PecFent.

Depressione respiratoria

Esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso di fentanil. I pazienti con dolore sottoposti a terapia cronica con oppioidi sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria, pertanto il rischio di depressione respiratoria in questi pazienti è ridotto. L'uso concomitante di inibitori del sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Pneumopatie croniche

Nei pazienti con pneumopatie croniche ostruttive, fentanil può causare reazioni avverse più gravi. In tali pazienti gli oppioidi possono ridurre lo stimolo respiratorio e aumentare la resistenza delle vie aeree.

Aumento della pressione endocranica

PecFent deve essere somministrato solo con estrema cautela nei pazienti che potrebbero essere particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO₂, ad esempio quelli che evidenziano un aumento della pressione endocranica o un'alterazione dello stato di coscienza. Gli oppioidi possono confondere il decorso clinico dei pazienti con trauma cranico e devono essere usati solo se clinicamente giustificato.

Cardiopatie

Il fentanil può indurre bradicardia. PecFent deve essere quindi usato con cautela nei pazienti con bradiaritmie pregresse o preesistenti.

Insufficienza epatica o renale

PecFent va inoltre somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale. L'impatto dell'insufficienza epatica e renale sulla farmacocinetica del medicinale non è stato valutato; tuttavia, con la somministrazione endovenosa si è evidenziata un'alterazione della clearance di fentanil nell'insufficienza epatica o renale, a causa delle alterazioni della clearance metabolica e delle proteine plasmatiche. Pertanto, occorre usare particolare cautela durante il processo di titolazione nei pazienti con insufficienza epatica o renale moderata o grave.

Attenta considerazione deve essere prestata ai pazienti con ipovolemia e ipotensione.

Potenziale di abuso e tolleranza

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi, quali fentanil, possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. È tuttavia rara la dipendenza iatrogena in seguito all'uso terapeutico di oppioidi.

Gli atleti devono essere informati che il trattamento con fentanil potrebbe comportare la positività ai test antidoping.

Sindrome serotoninica

Si raccomanda cautela quando PecFent viene somministrato congiuntamente a farmaci che agiscono sul sistema di neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninica potenzialmente fatale può svilupparsi in caso di uso congiunto con farmaci serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, SNRI), oltre che con farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino-ossidasi [*Monoamine Oxidase Inhibitors*, IMAO]). Questo può accadere alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.5).

La sindrome serotoninica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es. iperreflessia, incoordinazione, rigidità), e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninica, il trattamento con PecFent deve essere interrotto.

Via di somministrazione

PecFent è destinato unicamente alla somministrazione intranasale e non deve essere somministrato per altre vie. A causa delle proprietà chimico-fisiche degli eccipienti contenuti nella formulazione, deve essere evitata in particolare l'iniezione endovenosa o endoarteriosa.

Disturbi nasali

Se il paziente manifesta episodi ricorrenti di epistassi o fastidio nasale durante l'assunzione di PecFent, deve essere considerata una modalità di somministrazione alternativa per il trattamento del dolore episodico intenso.

Eccipienti di PecFent

PecFent contiene paraidrossibenzoato di propile (E216) che, in alcuni pazienti, può causare reazioni allergiche (verosimilmente tardive) e, in casi eccezionali, broncospasmo (se il medicinale non è correttamente somministrato).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fentanil è metabolizzato principalmente tramite il sistema dell'isoenzima 3A4 del citocromo P450 umano (CYP3A4), pertanto potrebbero verificarsi potenziali interazioni quando PecFent viene somministrato in concomitanza con agenti che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione con agenti che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di PecFent. L'uso concomitante di PecFent con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, succo di pompelmo e verapamil) può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil, causando potenzialmente gravi reazioni avverse da farmaco, inclusa depressione respiratoria fatale. I pazienti trattati con PecFent in concomitanza con moderati o forti inibitori del CYP3A4 devono essere tenuti sotto attenta osservazione per un periodo prolungato. Un aumento della dose deve essere effettuato con cautela.

L'uso concomitante di altri inibitori del sistema nervoso centrale, inclusi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, antistaminici sedativi e alcol può produrre effetti depressivi additivi.

Farmaci serotoninergici:

La somministrazione congiunta di fentanil con un agente serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino-ossidasi (MAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninica, una condizione potenzialmente fatale.

PecFent non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto inibitori delle monoaminossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un potenziamento forte e imprevedibile da parte degli inibitori delle MAO.

Non è raccomandato l'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es. buprenorfina, nalbupina, pentazocina). Essi hanno un'elevata affinità per i recettori degli oppioidi, con attività intrinseca relativamente limitata; pertanto, antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico del fentanil e possono indurre sintomi da sospensione nei pazienti dipendenti da oppioidi.

È stato dimostrato che l'uso concomitante di ossimetazolina per via nasale riduce l'assorbimento di PecFent (vedere paragrafo 5.2). Durante la titolazione, non è pertanto raccomandato l'uso concomitante di decongestionanti vasocostrittori per via nasale, in quanto ciò potrebbe portare a stabilire una dose superiore a quella richiesta per il paziente. Anche il trattamento di mantenimento con PecFent può essere meno efficace nei pazienti affetti da rinite, se viene somministrato in concomitanza con un decongestionante nasale vasocostrittore. Se ciò accade, i pazienti devono essere avvisati di interrompere l'assunzione del decongestionante.

L'uso concomitante di PecFent e altri medicinali (diversi da ossimetazolina) somministrati per via nasale non è stato valutato negli studi clinici. Altri trattamenti per via nasale devono essere evitati entro 15 minuti dalla somministrazione di PecFent.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati relativi all'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. PecFent non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

In seguito al trattamento a lungo termine, fentanil può causare sintomi da sospensione nel neonato. Si consiglia di non usare fentanil durante il travaglio e il parto (incluso il parto con taglio cesareo), perché il fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto. Se si somministra PecFent, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il bambino.

Allattamento

Fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel lattante. Fentanil non deve essere usato da donne che allattano e l'allattamento non deve essere ripreso fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sugli effetti di fentanil sulla fertilità.

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

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

Tuttavia, gli analgesici oppioidi possono alterare la capacità mentale e/o fisica richiesta per guidare veicoli o usare macchinari.

Si deve raccomandare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari se compaiono sonnolenza, capogiri o disturbi visivi, o altre reazioni avverse che possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con l'uso di PecFent sono da prevedersi le tipiche reazioni avverse degli oppioidi. Spesso queste cessano o si riducono di intensità con l'uso continuato del medicinale, quando il paziente viene titolato alla dose più idonea. Tuttavia, le reazioni avverse più gravi sono depressione respiratoria (che può portare potenzialmente ad apnea o arresto respiratorio), depressione circolatoria, ipotensione e shock; tutti i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare la comparsa di questi sintomi.

Gli studi clinici condotti con PecFent sono stati concepiti per valutare la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del DEI e tutti i pazienti erano anche sottoposti a terapie di base con oppioidi, ad esempio morfina a rilascio controllato o fentanil transdermico, per il dolore persistente. Pertanto, non è possibile separare in modo definitivo gli effetti dovuti esclusivamente a PecFent.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con PecFent **e/o con altri preparati contenenti fentanil** durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing (la frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)).

	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Polmonite Rinofaringite Faringite Rinite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disidratazione Iperglicemia Diminuzione dell'appetito Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici	Disorientamento	Abuso di farmaci Delirium Allucinazioni Stato confusionale Depressione Disturbo da deficit di attenzione/iperattività Ansia Umore euforico Nervosismo	Insonnia

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia Capogiri Sonnolenza Cefalea	Perdita di coscienza Depressione del livello di coscienza Convulsioni Ageusia Anosmia Deficit della memoria Parosmia Disturbo del linguaggio Sedazione Letargia Tremore	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	
Patologie cardiache		Cianosi	
Patologie vascolari		Insufficienza cardiovascolare Linfoedema Ipotensione Vampate di calore	Rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi Rinorrea Fastidio nasale	Ostruzione delle vie respiratorie superiori Dolore faringolaringeo Rinalgia Disturbi della mucosa nasale Tosse Dispnea Starnuti Congestione del tratto respiratorio superiore Congestione nasale Ipoestesia intranasale Irritazione della gola Scolo retronasale Secchezza nasale	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Vomito Nausea Costipazione	Perforazione intestinale Peritonite Ipoestesia orale Parestesia orale Diarrea Conati di vomito Dolore addominale Disturbi della lingua Ulcerazione della bocca Dispepsia Secchezza della bocca	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Iperidrosi Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Spasmi muscolari	

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie renali e urinarie		Anuria Disuria Proteinuria Minzione ritardata	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Emorragia vaginale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore toracico non cardiaco Astenia Brividi Edema facciale Edema periferico Disturbi dell'andatura Febbre Affaticamento Malessere Sete	Sindrome da sospensione*
Esami diagnostici		Riduzione della conta piastrinica Aumento ponderale	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Uso improprio intenzionale di farmaci Errori terapeutici	

*sintomi da sospensione di oppioidi, quali nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione, sono stati osservati con fentanil transmucosale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>*.

4.9 Sovradosaggio

Si prevede che i sintomi del sovradosaggio da fentanil per via nasale siano di natura simile a quelli provocati da fentanil per via endovenosa e altri oppioidi, e sono un prolungamento della relativa azione farmacologica, con depressione respiratoria come effetto significativo più grave.

Il trattamento immediato del sovradosaggio da oppioidi prevede l'assicurazione della pervietà delle vie respiratorie, la stimolazione fisica e verbale del paziente, la valutazione del livello di coscienza, lo stato della ventilazione e circolatorio, e la ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessario.

Per il trattamento del sovradosaggio (ingestione accidentale) nei soggetti mai trattati con oppioidi, è necessario raggiungere un accesso endovenoso e utilizzare naloxone o altri antagonisti degli oppioidi, come clinicamente indicato. La durata della depressione respiratoria in seguito a un sovradosaggio può essere superiore a quella degli effetti dell'azione dell'antagonista degli oppioidi (ad es. l'emivita del naloxone varia da 30 a 81 minuti) e potrebbe essere necessario ripetere la somministrazione. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del singolo antagonista degli oppioidi per informazioni dettagliate su tale utilizzo.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti in terapia con oppioidi, è necessario ottenere un accesso endovenoso. L'uso prudente di naloxone o un altro antagonista degli oppioidi può essere

giustificato in alcuni casi, ma è associato al rischio di accelerazione della sindrome da sospensione acuta.

Va notato che, sebbene si siano osservati aumenti statisticamente significativi dei livelli di C_{max} dopo una seconda dose di PecFent, somministrata una o due ore dopo la dose iniziale, questo aumento non è considerato sufficientemente elevato da indicare il probabile verificarsi di un accumulo o sovraesposizione clinicamente preoccupante, fornendo un ampio margine di sicurezza per l'intervallo di somministrazione raccomandato di quattro ore.

Sebbene non si sia osservata rigidità muscolare con interferenza sulla respirazione in seguito all'uso di PecFent, ciò è possibile con fentanil ed altri oppioidi. Se ciò si verifica, il trattamento prevede l'impiego di ventilazione assistita, di un antagonista degli oppioidi e, come alternativa finale, di un bloccante neuromuscolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; derivati della fenilpiperidina, codice ATC: N02A B03.

Meccanismo d'azione

Fentanil è un analgesico oppioide che interagisce principalmente con il recettore μ degli oppioidi. Le sue principali azioni terapeutiche sono l'analgesia e la sedazione. Gli effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, costipazione, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Effetti farmacodinamici

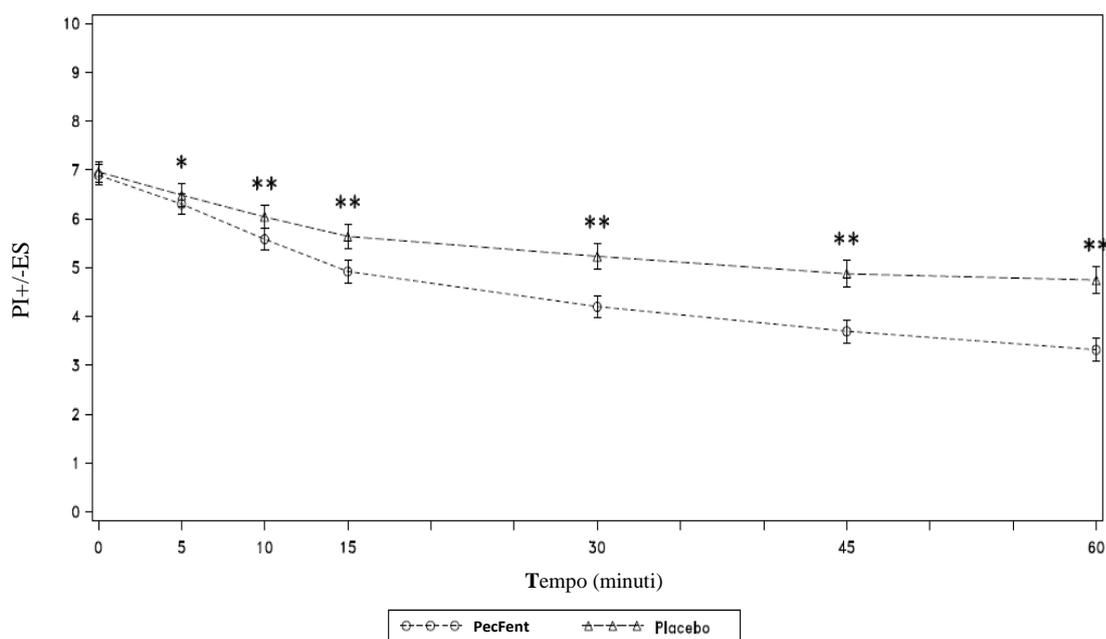
È stato condotto uno studio crossover, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, nel quale 114 pazienti che manifestavano in media 1-4 episodi di dolore intenso (DEI) al giorno, durante la terapia di mantenimento con oppioidi, sono stati arruolati in una fase di titolazione iniziale in aperto, al fine di individuare una dose efficace di PecFent (Studio CP043). I pazienti arruolati nella fase in doppio cieco sono stati trattati per un numero massimo di 10 episodi di DEI con PecFent (7 episodi) o placebo (3 episodi) in ordine casuale.

Dei pazienti inseriti nella fase di titolazione, solo 7 (6,1 %) non sono giunti a una dose efficace a causa dell'assenza di efficacia, mentre 6 (5,3 %) si sono ritirati a causa di eventi avversi.

L'endpoint primario era il confronto tra la somma delle differenze dell'intensità del dolore 30 minuti dopo la somministrazione (SPID₃₀), che era pari a 6,57 negli episodi trattati con PecFent, rispetto a 4,45 per il placebo ($p < 0,0001$). La SPID per gli episodi trattati con PecFent è stata inoltre significativamente diversa rispetto al placebo a 10, 15, 45 e 60 minuti dalla somministrazione.

I punteggi medi dell'intensità del dolore (73 pazienti) per tutti gli episodi trattati con PecFent (459 episodi), rispetto a quelli trattati con placebo (200 episodi), erano significativamente inferiori, a 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minuti dalla somministrazione (vedere Figura 1).

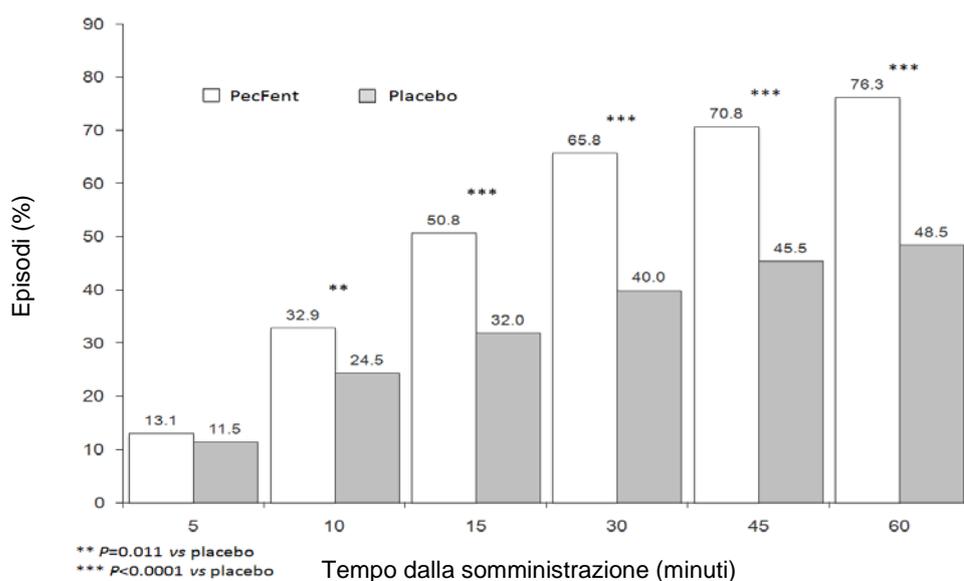
Figura 1: Punteggi medi dell'intensità del dolore (\pm ES) ad ogni punto di rilevazione temporale (popolazione mITT)



Nota: Punteggi di intensità del dolore (media delle medie dei soggetti) dopo somministrazione di **PecFent** e placebo.
 * Differenza significativa rilevata al livello alfa $\leq 0,05$ tra **PecFent** e placebo in tale punto di rilevazione temporale.
 ** Differenza significativa rilevata al livello alfa $\leq 0,01$ tra **PecFent** e placebo in tale punto di rilevazione temporale.

La superiore efficacia di PecFent rispetto al placebo è stata corroborata dai dati derivanti dagli endpoint secondari, incluso il numero di episodi di DEI con sollievo del dolore clinicamente significativo, definito come riduzione del punteggio dell'intensità del dolore almeno pari a 2 (vedere Figura 2).

Figura 2: Sollievo clinicamente significativo del dolore– PecFent vs. placebo: % di episodi dei pazienti con riduzione ≥ 2 punti dell'intensità del dolore



In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco di confronto (Studio 044), di disegno simile allo Studio 043, condotto in pazienti tolleranti agli oppioidi con dolore oncologico

episodico intenso, trattati con dosi stabili di oppioidi regolarmente somministrati, PecFent si è dimostrato superiore a morfina solfato a rilascio immediato (IRMS). La superiorità è stata dimostrata dall'endpoint primario, la differenza nell'intensità del dolore entro 15 minuti, che era pari a 3,02 nei pazienti trattati con PecFent, rispetto a 2,69 nei pazienti trattati con IRMS ($p=0,0396$).

In uno studio di sicurezza a lungo termine, in aperto (Studio 045), 355 pazienti sono stati inseriti in una fase di trattamento di 16 settimane, durante la quale 42.227 episodi di dolore oncologico intenso (DEI) sono stati trattati con PecFent. Cento di questi pazienti hanno continuato il trattamento fino a 26 mesi, in una fase di estensione. Dei 355 pazienti trattati nella fase in aperto, il 90 % non ha richiesto un aumento della dose.

Nello studio randomizzato, controllato verso placebo (CP043), il 9,4% dei 459 episodi trattati con PecFent in 73 pazienti ha richiesto l'uso di ulteriori farmaci (di salvataggio) entro 60 minuti dalla somministrazione. Nello studio in aperto di più lunga durata (CP045), questa percentuale è stata pari al 6,0% dei 42.227 episodi in 355 pazienti trattati con PecFent durante un numero massimo di 159 giorni di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

Fentanil è altamente lipofilo e può essere assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale e più lentamente per via gastrointestinale. Subisce un metabolismo di primo passaggio a livello epatico e intestinale, e i metaboliti non contribuiscono agli effetti terapeutici di fentanil.

PecFent utilizza il sistema di trasporto dei farmaci per via nasale PecSys, per modulare il trasporto e l'assorbimento di fentanil. Il sistema PecSys consente l'erogazione del prodotto nell'area frontale della cavità nasale, sotto forma di gocce finemente nebulizzate, che si trasformano in gel a contatto con gli ioni di calcio presenti nella mucosa nasale. Il fentanil si diffonde dal gel e viene assorbito attraverso la mucosa nasale; questo assorbimento di fentanil modulato dal gel limita il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}), consentendo però di raggiungere precocemente il tempo a tale picco (T_{max}).

Non è stato studiato l'effetto dell'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di PecFent.

Assorbimento

In uno studio di farmacocinetica che ha confrontato PecFent (100, 200, 400 e 800 microgrammi) con fentanil citrato transmucosale orale (OTFC, 200 microgrammi), è stato dimostrato che fentanil viene rapidamente assorbito dopo la somministrazione intranasale di una singola dose di PecFent, con T_{max} mediano compreso tra 15 e 21 minuti (il T_{max} per OTFC è stato di circa 90 minuti). La variabilità della farmacocinetica di fentanil è stata notevole dopo il trattamento sia con PecFent che con OTFC. La biodisponibilità relativa di fentanil nel trattamento con PecFent, rispetto a OTFC 200 microgrammi, è stata approssimativamente del 120 %.

I principali parametri di farmacocinetica sono riportati nella tabella seguente.

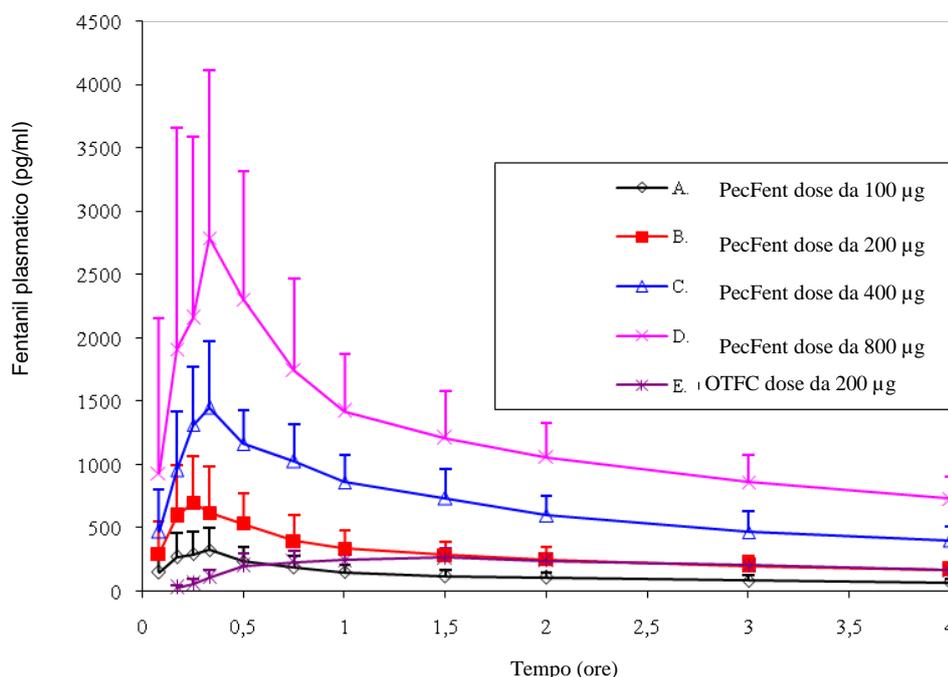
Parametri di farmacocinetica in soggetti adulti trattati con PecFent e OTFC

Parametri di farmacocinetica (media (%CV))	PecFent				OTFC
	100 microgrammi	200 microgrammi	400 microgrammi	800 microgrammi	200 microgrammi
T _{max} (ore)*	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.ora/ml)	2460,5 (17,9)	4359,9 (29,8)	7513,4 (26,7)	17272 (48,9)	3735,0 (32,8)
t _{1/2} (ora)	21,9 (13,6)	24,9 (51,3)	15,0 (24,7)	24,9 (92,5)	18,6 (31,4)

*Dati per T_{max} presentati come mediana (intervallo).

Le curve per ogni livello di dose sono simili nella forma, mentre l'aumento dei livelli di dose produce un aumento dei livelli plasmatici di fentanil. La proporzionalità rispetto alla dose è stata dimostrata per la C_{max} e l'area sotto la curva (AUC), nell'intervallo posologico da 100 microgrammi a 800 microgrammi (vedere Figura 3). In caso di passaggio a PecFent da un altro prodotto a base di fentanil per il DEI, è necessaria una titolazione della dose indipendente con PecFent, poiché la biodisponibilità tra i prodotti varia significativamente.

Figura 3: Concentrazioni plasmatiche medie di fentanil dopo dosi singole di PecFent e OTFC in soggetti sani



È stato condotto uno studio di farmacocinetica per valutare l'assorbimento e la tollerabilità di una dose singola di PecFent, in pazienti con rinite allergica stagionale da pollini, confrontando gli stati senza somministrazione, con somministrazione acuta (rinite) e con somministrazione acuta seguita da trattamento con ossimetazolina.

Non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo della rinite acuta su C_{max}, T_{max} o sull'esposizione complessiva a fentanil, confrontando gli stati senza somministrazione con gli stati con somministrazione acuta. Dopo il trattamento dello stato rinitico acuto con ossimetazolina, vi è stata

una riduzione della C_{max} e dell'esposizione, e un aumento del T_{max} , in misura statisticamente, e verosimilmente clinicamente, significativa.

Distribuzione

Fentanil è altamente lipofilo ed è ben distribuito oltre il sistema vascolare, con un grande volume di distribuzione apparente. I dati sugli animali hanno evidenziato che, dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza, seguito da una più lenta ridistribuzione ai muscoli e al tessuto adiposo.

Il legame alle proteine plasmatiche di fentanil è pari all'80 – 85 %. La principale proteina di legame è l'alfa-1 glicoproteina acida, ma sia l'albumina che le lipoproteine contribuiscono in una certa misura. La frazione libera di fentanil aumenta con l'acidosi.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche dopo somministrazione nasale di PecFent non sono state caratterizzate negli studi clinici. Fentanil viene metabolizzato nel fegato in norfentanil dall'isoforma CYP3A4 del citocromo. Il norfentanil non è risultato farmacologicamente attivo negli studi sugli animali. Viene eliminato per oltre il 90 % mediante biotrasformazione nei metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati.

Eliminazione

L'eliminazione di fentanil dopo somministrazione intranasale di PecFent non è stata caratterizzata in uno studio del bilancio di massa. Meno del 7 % di una dose somministrata di fentanil è escreto immodificato nelle urine, e solo l'1 % circa viene escreto immodificato nelle feci. I metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine, mentre l'escrezione fecale è di minore importanza.

La clearance plasmatica totale di fentanil, dopo somministrazione endovenosa, è circa 42 l/h.

Linearità/Non linearità

La proporzionalità rispetto alla dose è stata dimostrata per la C_{max} e l'AUC, nell'intervallo posologico da 100 microgrammi a 800 microgrammi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base dei risultati di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli studi di tossicità dello sviluppo embriofetale condotti nel ratto e nel coniglio non hanno rivelato malformazioni o variazioni dello sviluppo indotte dal composto somministrato durante il periodo dell'organogenesi.

In uno studio sulla fertilità e lo sviluppo embrionale iniziale nel ratto, un effetto mediato dai maschi è stato osservato a dosi elevate (300 mcg/kg/die, s.c.) ed è coerente con gli effetti sedativi del fentanil negli studi sugli animali.

Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto, a dosi che causano grave tossicità materna. Ulteriori evidenze a dosi tossiche per la madre nella prole di prima generazione (F1) sono state ritardo nello sviluppo fisico, nelle funzioni sensoriali, nei riflessi e nel comportamento. Questi effetti potrebbero essere effetti indiretti, dovuti ad un'alterata assistenza materna e/o a una riduzione dell'allattamento, oppure a un effetto diretto di fentanil sulla prole.

Gli studi di cancerogenicità (saggio biologico dermico alternativo a 26 settimane nei topi transgenici Tg.AC; studio di cancerogenicità sottocutanea a due anni nei ratti) condotti con fentanil non hanno

evidenziato risultati indicativi di un potenziale oncogeno. L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Pectina (E440)

Mannitolo (E421)

Alcol feniletilico

Paraidrossibenzoato di propile (E216)

Saccarosio

Acido cloridrico (0,36%) o sodio idrossido (per la correzione del pH)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo il primo utilizzo: 60 giorni

Se il prodotto non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta. Raccomandare al paziente di scrivere la data del primo utilizzo nell'apposito spazio sull'etichetta del contenitore a prova di bambino

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere il flacone nel contenitore a prova di bambino per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare sempre il flacone nel contenitore a prova di bambino, anche quando è terminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone (vetro di tipo I trasparente), con pompa dosatrice applicata dotata di un contadosi udibile e un cappuccio protettivo. Confezionato in un contenitore a prova di bambino a guscio.

Ogni flacone contiene 1,55 ml che assicurano 8 erogazioni complete.

I flaconi nei rispettivi contenitori a prova di bambino sono forniti in confezioni di cartone contenenti 1, 4 o 12 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I flaconi di PecFent parzialmente utilizzati possono contenere una quantità di medicinale tale da risultare nociva o potenzialmente letale per un bambino. Anche se il flacone è vuoto o se vi è rimasta una piccola quantità di medicinale, PecFent deve essere smaltito correttamente, secondo la procedura seguente:

- I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere istruiti in merito al corretto smaltimento di tutti i flaconi di PecFent inutilizzati, parzialmente utilizzati e utilizzati. Il paziente deve essere istruito sulla corretta procedura in merito.
- Se nel flacone sono rimaste dosi terapeutiche inutilizzate, avvisare il paziente di espellerle dirigendo lo spruzzo lontano da sé (e da qualsiasi altra persona o animale), fino a quando non compare il numero “8” nella finestra contadosi e non è più possibile erogare dosi terapeutiche complete dal flacone.
- Una volta che il contadosi ha raggiunto il numero “8”, il paziente deve continuare a premere sull’impugnatura (si avvertirà una maggiore resistenza) per quattro volte in totale, così da espellere l’eventuale medicinale residuo dal flacone.
- Una volta erogate le 8 dosi terapeutiche, il paziente non udirà un clic e il contadosi non avanzerà oltre il numero “8”; gli ulteriori spruzzi erogati non sono dosi complete e **non** devono essere utilizzati per scopi terapeutici.

Non appena PecFent non è più necessario, i pazienti e i familiari devono essere avvisati di smaltire sistematicamente gli eventuali flaconi rimasti dalla prescrizione non appena possibile, riponendoli nel contenitore a prova di bambino e smaltendoli in conformità alla normativa locale vigente, o restituendoli alla farmacia.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Archimedes Development Ltd
Albert Einstein Centre
Nottingham Science and Technology Park, University Boulevard
Nottingham
NG7 2TN
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dovrà concordare il materiale informativo definitivo con l'Autorità Nazionale Competente.

Il titolare dell'AIC dovrà assicurare che, al momento del lancio, tutti i medici, i farmacisti e i pazienti destinati a prescrivere/utilizzare PecFent siano dotati del materiale informativo sull'uso corretto e sicuro del medicinale.

Il materiale informativo per i pazienti deve evidenziare quanto segue:

- le istruzioni per l'uso del dispositivo di erogazione nasale
- le istruzioni per l'apertura e la chiusura della scatola a prova di bambino
- le informazioni sulla corretta indicazione
- usare PecFent spray nasale solo se si sta utilizzando un altro farmaco analgesico oppioide quotidianamente
- usare PecFent spray nasale solo se si hanno episodi di dolore oncologico intenso
- non usare PecFent spray nasale per trattare qualsiasi altro dolore di breve durata o stato di dolore
- non usare PecFent spray nasale per il trattamento di più di quattro episodi di dolore oncologico intenso al giorno
- usare PecFent spray nasale solo dopo aver ricevuto dal medico prescrittore e/o dal farmacista le corrette informazioni riguardo all'uso del dispositivo e alle precauzioni di sicurezza
- tutti i dispositivi inutilizzati o i contenitori vuoti devono essere restituiti sistematicamente in conformità alle normative locali

Il materiale informativo per i medici deve evidenziare quanto segue:

- PecFent spray nasale deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nella gestione della terapia con oppioidi nei pazienti oncologici
- i medici che prescrivono PecFent spray nasale devono selezionare criticamente i pazienti e seguire attentamente
 - le istruzioni per l'uso del dispositivo di erogazione nasale
 - le istruzioni per l'apertura e la chiusura della scatola a prova di bambino
 - le informazioni sulla corretta indicazione
- PecFent spray nasale non deve essere utilizzato per trattare qualsiasi altro dolore di breve durata o stato di dolore
- tutti i dispositivi inutilizzati o i contenitori vuoti devono essere restituiti sistematicamente in conformità alle normative locali
- il medico che effettua la prescrizione deve utilizzare la check-list per i prescrittori.

Il materiale informativo per i farmacisti deve evidenziare quanto segue:

- PecFent spray nasale è indicato solo per il trattamento del dolore episodico intenso negli adulti già sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi per il dolore oncologico cronico
- PecFent spray nasale non deve essere utilizzato per trattare qualsiasi altro dolore di breve durata o stato di dolore
- il farmacista deve conoscere il materiale informativo di PecFent spray nasale prima di utilizzarlo nella propria struttura
- i dosaggi di PecFent spray nasale non possono essere confrontati con altri prodotti PecFent
- le istruzioni per l'uso del dispositivo di erogazione nasale
- le istruzioni per l'apertura e la chiusura della scatola a prova di bambino
- il farmacista deve informare i pazienti che, al fine di prevenire il furto e l'uso improprio di PecFent spray nasale, essi devono conservarlo in un luogo sicuro per evitarne l'uso improprio e la sottrazione
- tutti i dispositivi inutilizzati o i contenitori vuoti devono essere restituiti sistematicamente in conformità alle normative locali
- il farmacista deve utilizzare la check-list per i farmacisti.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PecFent 100 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni erogazione contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato)
Ogni ml di soluzione contiene 1.000 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: pectina (E440), mannitolo (E421), alcol feniletilico, paraidrossibenzoato di propile (E216), saccarosio, acqua depurata e acido cloridrico (0,36%) o sodio idrossido per la correzione del pH. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione
1 flacone - 8 spruzzi per flacone
4 flaconi - 8 spruzzi per flacone
12 flaconi - 8 spruzzi per flacone

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso nasale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato solo dai pazienti che assumono altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo il primo utilizzo, usare entro 60 giorni
Se PecFent non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone nel contenitore a prova di bambino per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Conservare sempre il flacone di PecFent nel contenitore a prova di bambino, anche quando è terminato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/644/001

EU/1/10/644/002

EU/1/10/644/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PecFent 100

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONTENITORE A PROVA DI BAMBINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PecFent 100 microgrammi/erogazione spray nasale
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni erogazione contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: pectina (E440), mannitolo (E421), alcol feniletilico, paraidrossibenzoato di propile (E216), saccarosio, acqua depurata e acido cloridrico (0,36%) o sodio idrossido per la correzione del pH. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso nasale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato solo dai pazienti che assumono altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Dopo il primo utilizzo, usare entro 60 giorni
Se PecFent non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta.
Data del primo utilizzo:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone nel contenitore a prova di bambino per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Conservare sempre il flacone di PecFent nel contenitore a prova di bambino, anche quando è terminato.

Conservare nel contenitore a prova di bambino.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO****14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

PecFent 100 microgrammi/erogazione spray nasale
Fentanil
Usa nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,55 ml - 8 erogazioni

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PecFent 400 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni erogazione contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato)
Ogni ml di soluzione contiene 4.000 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: pectina (E440), mannitolo (E421), alcol feniletilico, paraidrossibenzoato di propile (E216), saccarosio, acqua depurata e acido cloridrico (0,36%) o sodio idrossido per la correzione del pH. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione
1 flacone - 8 spruzzi per flacone
4 flaconi - 8 spruzzi per flacone
12 flaconi - 8 spruzzi per flacone

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso nasale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato solo dai pazienti che assumono altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo il primo utilizzo, usare entro 60 giorni
Se PecFent non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone nel contenitore a prova di bambino per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Conservare sempre il flacone di PecFent nel contenitore a prova di bambino, anche quando è terminato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/644/003

EU/1/10/644/004

EU/1/10/644/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

PecFent 400

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONTENITORE A PROVA DI BAMBINO**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PecFent 400 microgrammi/erogazione spray nasale
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni erogazione contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: pectina (E440), mannitolo (E421), alcol feniletilico, paraidrossibenzoato di propile (E216), saccarosio, acqua depurata e acido cloridrico (0,36%) o sodio idrossido per la correzione del pH. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso nasale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Questo medicinale deve essere utilizzato solo dai pazienti che assumono altri oppioidi.

8. DATA DI SCADENZA

Dopo il primo utilizzo, usare entro 60 giorni
Se PecFent non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta.
Data del primo utilizzo:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone nel contenitore a prova di bambino per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Conservare sempre il flacone di PecFent nel contenitore a prova di bambino, anche quando è terminato.

Conservare nel contenitore a prova di bambino.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

PecFent 400 microgrammi/erogazione spray nasale
Fentanil
Usa nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

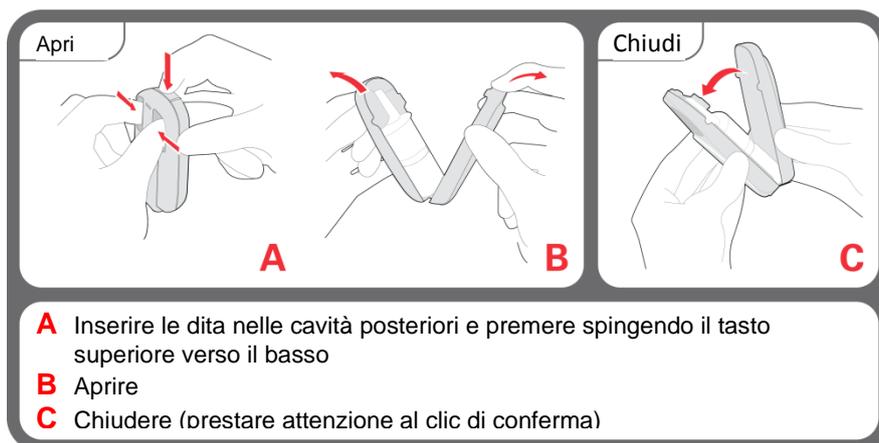
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,55 ml - 8 erogazioni

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Istruzioni per l'apertura e la chiusura del contenitore a prova di bambino



Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

PecFent 100 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione
PecFent 400 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione
Fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è PecFent e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare PecFent
3. Come usare PecFent
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PecFent
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è PecFent e a cosa serve

Che cos'è PecFent

PecFent è un forte medicinale per il sollievo del dolore, noto come antidolorifico oppioide.

A cosa serve PecFent

PecFent è usato negli adulti affetti dal cancro per il trattamento di un tipo di dolore denominato "dolore episodico intenso (DEI – Breakthrough Pain)".

- Il dolore episodico intenso compare improvvisamente.
- Il dolore compare anche se ha assunto il suo solito antidolorifico oppioide (come morfina, fentanil, ossicodone o idromorfone).

PecFent deve essere usato solo negli adulti che stanno già assumendo quotidianamente altri medicinali oppioidi per il dolore causato dal cancro.

Come agisce PecFent

PecFent è uno spray nasale.

- Quando si spruzza PecFent nel naso, le piccolissime gocce nebulizzate formano un gel sottile.
- Fentanil viene assorbito rapidamente attraverso la mucosa del naso ed entra nella circolazione sanguigna.
- Ciò significa che il medicinale entra in circolo rapidamente per dare sollievo al dolore episodico intenso.

2. Cosa deve sapere prima di usare PecFent

Non usi PecFent

- se è allergico al fentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se non fa giornalmente e regolarmente uso, da almeno una settimana, di un medicinale oppioide su prescrizione (per es. codeina, fentanil, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina), per controllare il dolore persistente. Se non usa questi medicinali **non deve** usare PecFent, perché questo potrebbe aumentare il rischio che la sua respirazione diventi pericolosamente lenta e/o superficiale, o perfino che si blocchi
- se soffre di dolore di breve durata diverso da quello episodico intenso
- se ha gravi problemi respiratori o polmonari.

Non usi PecFent se rientra in uno dei casi sopra elencati. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di usare PecFent.

Avvertenze e precauzioni

Come tenere PecFent al sicuro dai bambini

- Quando non lo usa, deve conservare PecFent nel contenitore a prova di bambino, anche se ha utilizzato tutte le 8 dosi. Questo perché PecFent, se assunto accidentalmente da un bambino, potrebbe avere conseguenze fatali.
- PecFent non è approvato per l'uso nei bambini al di sotto di 18 anni.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare PecFent se:

- da qualche tempo non prende la stessa dose del suo medicinale oppioide quotidiano per il dolore costante
- ha problemi respiratori, come asma, sibilo respiratorio o fiato corto
- ha subito un grave colpo alla testa
- ha problemi al cuore, in particolare un battito lento
- ha la pressione bassa o una bassa quantità di liquidi nella circolazione sanguigna
- ha problemi al fegato o ai reni. Questo potrebbe influire sul modo in cui l'organismo trasforma il medicinale
- se assume antidepressivi o antipsicotici, faccia riferimento al paragrafo "**Altri medicinali e PecFent**".

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o se non è sicuro), consulti il medico o il farmacista prima di usare PecFent.

- Se è un atleta, l'assunzione di PecFent potrebbe dare un risultato positivo ai test antidoping.

Informi il medico anche se, dopo avere usato PecFent:

- compare ripetutamente sanguinamento dal naso, il medico potrebbe consigliare un trattamento alternativo;
- sente che PecFent diventa meno efficace nel trattamento degli episodi di dolore intenso;
- pensa di essere diventato dipendente da PecFent.

Altri medicinali e PecFent

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista prima di usare PecFent se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali che potrebbero provocare sonnolenza, come medicinali per dormire, tranquillanti, rilassanti muscolari, medicinali per l'ansia o medicinali per le allergie (antistaminici)
- medicinali per la depressione chiamati "inibitori delle monoaminossidasi" (IMAO). Informi il medico o il farmacista se ha assunto un medicinale IMAO nelle ultime 2 settimane, prima di usare PecFent.

Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo medicinali come determinati antidepressivi o antipsicotici. PecFent può interagire con questi medicinali e possono comparire alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma) e altri effetti, come una temperatura corporea superiore a 38 °C, accelerazione del battito cardiaco, pressione sanguigna instabile e riflessi eccessivi, rigidità muscolare, mancanza di coordinazione e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea). Il medico le dirà se PecFent è adatto a lei

- spray nasali per il trattamento del naso chiuso (contenenti un decongestionante, come ossimetazolina)
- medicinali che potrebbero avere un effetto sul modo in cui l'organismo trasforma PecFent.

Questi comprendono:

- medicinali per l'infezione da HIV (quali ritonavir, nelfinavir, amprenavir o fosamprenavir)
- medicinali per le infezioni da funghi (quali ketoconazolo, itraconazolo o fluconazolo)
- medicinali per le infezioni batteriche (quali troleandomicina, claritromicina o eritromicina)
- "aprepitant", usato per arrestare la nausea
- "diltiazem" e "verapamil", usati per la pressione alta o problemi al cuore.
- altri antidolorifici chiamati agonisti/antagonisti parziali, come buprenorfina, nalbufina, pentazocina. Durante l'uso di questi medicinali potrebbero comparire i sintomi della sindrome da sospensione (nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione).

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o se non è sicuro), consulti il medico o il farmacista prima di usare PecFent.

Non usi altri tipi di spray nasale per almeno 15 minuti dopo aver usato PecFent.

PecFent con cibi, bevande e alcol

- Non beva alcol mentre usa PecFent, perché può aumentare il rischio di comparsa di gravi effetti indesiderati.
- Non beva succo di pompelmo mentre usa PecFent. Questo potrebbe influire sul modo in cui l'organismo trasforma PecFent.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- Non usi PecFent se è in gravidanza o potrebbe iniziare una gravidanza, se non dietro istruzioni del medico.
- Non usi PecFent durante il parto, perché potrebbe causare problemi respiratori al bambino.
- Non usi PecFent se sta allattando. Questo perché il medicinale può passare nel latte materno e causare effetti indesiderati nel lattante.
- Nei 5 giorni dopo l'ultima dose di PecFent non deve cominciare ad allattare.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

- Consulti il medico per sapere se è sicuro per lei guidare veicoli o usare strumenti o macchinari dopo aver usato PecFent.
- Potrebbe avvertire sonnolenza, capogiri o avere problemi alla vista dopo l'uso di PecFent. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari.

- Non guidi veicoli né utilizzi strumenti o macchinari finché non avrà accertato quali sono gli effetti di questo medicinale.

PecFent contiene paraidrossibenzoato di propile (E216).

Può causare reazioni allergiche (verosimilmente ritardate) e, in casi eccezionali, broncospasmo (se non usa lo spray nasale correttamente).

3. Come usare PecFent

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

PecFent è disponibile in due diversi dosaggi: un flacone da 100 microgrammi per spruzzo e un flacone da 400 microgrammi per spruzzo. Si assicuri di usare il dosaggio prescritto dal medico.

Quantità da usare

- Non usi PecFent più di 4 volte al giorno.
- Aspetti almeno 4 ore prima di prendere la dose successiva di PecFent.
- Una dose per il trattamento del dolore episodico intenso potrebbe essere 1 spruzzo o 2 spruzzi (uno in ciascuna narice). Il medico le dirà quanti spruzzi (1 o 2) utilizzare per trattare il dolore episodico intenso.
- **Non usi una dose superiore a quella prescritta dal medico per ogni singolo episodio di dolore intenso.**

Dose iniziale

- La dose iniziale è 100 microgrammi.
- Ciò equivale a un singolo spruzzo in una narice del flacone da 100 microgrammi per spruzzo.
- Vedere “Come usare il flacone di PecFent” per le istruzioni su come assumere una dose.

Come trovare la dose giusta

- Il medico l’aiuterà a trovare la dose giusta per il sollievo del dolore episodico intenso. È molto importante seguire le istruzioni del medico.
- Informi il medico riguardo al dolore e all’efficacia di PecFent. Il medico deciderà se è necessario modificare la dose di PecFent.
- Non modifichi la dose senza aver consultato il medico.

Una volta trovata la dose giusta

- Informi il medico se la dose di PecFent non dà sollievo al dolore episodico intenso. Il medico deciderà se la dose dovrà essere modificata. **Non modifichi la dose di PecFent o degli altri antidolorifici senza aver consultato il medico.**
- Informi immediatamente il medico se ha più di 4 episodi di dolore intenso al giorno. Il medico potrebbe cambiare il medicinale per il dolore costante. Una volta controllato il dolore costante, il medico potrà modificare la dose di PecFent.

Se ha qualsiasi dubbio sulla dose giusta o sulla quantità di PecFent da usare, si rivolga al medico.

Come usare il flacone di PecFent

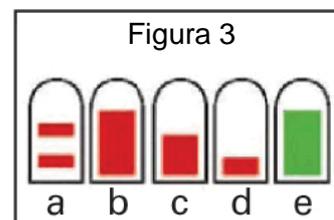
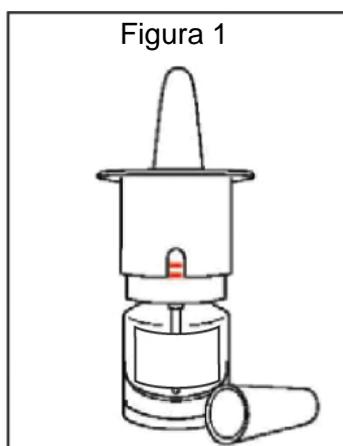
PecFent deve essere usato solo mediante lo spruzzo nella narice.

Preparazione del flacone di PecFent per l’uso

Prima di usare un nuovo flacone di PecFent, è necessario prepararlo per l’uso. Questo procedimento si chiama “caricamento”.

Per caricare il flacone, segua le istruzioni riportate di seguito:

1. Un nuovo flacone di PecFent mostra due linee rosse nella finestra contadosi sulla parte superiore in plastica bianca del flacone (Figura 1 e Figura 3a).
2. Tolga il cappuccio di protezione di plastica trasparente dall'applicatore (Figura 1).
3. Punti lo spray nasale lontano da lei (e da altre persone o animali).
4. Tenga lo spray nasale di PecFent in posizione verticale, con il pollice sul fondo del flacone e l'indice e il medio sull'impugnatura sui due lati dell'applicatore (Figura 2).
5. Prema con decisione sull'impugnatura finché non sentirà un "clic", poi lasci andare la presa (Figura 2). Sentirà un secondo "clic" e ora dovrebbe essere visibile un'unica grande barra rossa nella finestra contadosi (Figura 3b).
6. Ripeta il punto 5 tre volte. Man mano che ripeterà il punto 5, la barra rossa diventerà sempre più piccola finché non comparirà una barra verde nella finestra contadosi (Figura 3b-e). La barra verde significa che PecFent spray nasale è pronto per l'uso.
7. Pulisca l'applicatore con un fazzolettino di carta e getti il fazzolettino nel W.C.
8. Se non intende prendere il medicinale immediatamente, rimetta il cappuccio di protezione. Quindi inserisca il flacone di PecFent nel contenitore a prova di bambino. Se PecFent non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta.



Getti via il flacone di PecFent e ne inizi uno nuovo se:

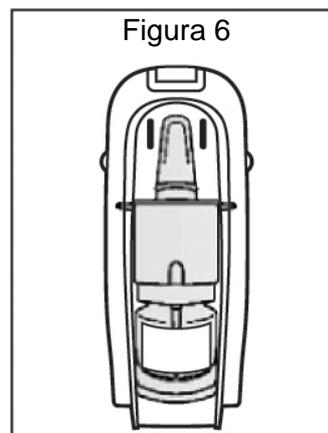
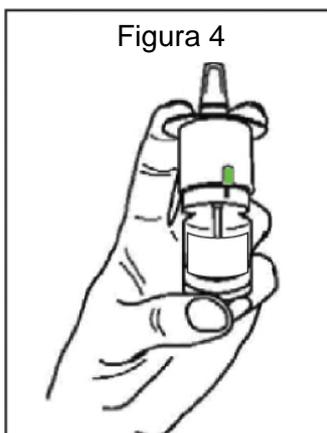
- sono passati 60 giorni o più da quando ha caricato o ha usato il flacone per la prima volta;
- Getti via il flacone di PecFent e ne inizi uno nuovo se rientra nei casi sopra elencati.

Come usare PecFent

1. Controlli che vi sia una barra verde o sia visibile un numero nella finestra contadosi (Figura 4): ciò conferma che il flacone di PecFent è stato caricato (vedere "Preparazione del flacone di PecFent per l'uso").
2. Si soffi il naso se ne sente la necessità.
3. Si sieda con la testa dritta.
4. Tolga il cappuccio di protezione dall'applicatore.
5. Tenga il flacone di PecFent con il pollice sul fondo del flacone e l'indice e il medio sull'impugnatura (Figura 4).
6. Inserisca l'applicatore a una breve distanza (circa 1 cm) nella narice. Lo diriga verso la parete del naso. Ciò determinerà una leggera inclinazione del flacone (Figura 5).
7. Chiuda l'altra narice con un dito dell'altra mano (Figura 5).
8. Prema con decisione sull'impugnatura, in modo che PecFent rilasci uno spruzzo nella narice. Quando sente un clic, lasci andare la presa. Nota: potrebbe non avvertire nessuna sensazione particolare nel naso, ciò non significa che lo spray non abbia funzionato: faccia affidamento sul clic e sul contadosi.
9. Inspiri delicatamente dal naso ed espiri dalla bocca.
10. Il contadosi si sposterà in avanti dopo ogni utilizzo e indicherà quanti spruzzi sono stati usati.
11. Se il medico ha prescritto un secondo spruzzo, ripeta i punti da 5 a 9 utilizzando l'altra narice.

Non usi una dose superiore a quella prescritta dal medico per trattare un singolo episodio di dolore.

12. Riponga il flacone di PecFent nel contenitore a prova di bambino dopo ogni uso. Lo tenga fuori dalla vista e dalla portata dei bambini (Figura 6).
13. Stia seduto per almeno 1 minuto dopo aver usato lo spray nasale.



Numero di spruzzi contenuti in un flacone di PecFent

In ogni flacone sono contenuti 8 spruzzi completi.

- Dopo il primo spruzzo, nella finestra contadosi appare il numero 1. Tale numero aumenta ogni volta che viene utilizzato lo spray.
- Quando vede un 8 rosso nella finestra contadosi il flacone è finito e non è più possibile erogare uno spruzzo completo.

Smaltimento di PecFent inutilizzato

Se è possibile vedere un numero diverso da 8 nella finestra contadosi, significa che **NON** sono stati utilizzati tutti gli 8 spruzzi contenuti nel flacone. Ci sono ancora dosi di PecFent nel flacone.

Deve svuotare le dosi rimanenti di PecFent dal flacone dirigendo lo spray nasale lontano da sé (e da altre persone o animali) e premendo e rilasciando l'impugnatura fino a quando non compare il numero "8" rosso nella finestra contadosi.

Quando vede il numero "8" nella finestra contadosi, c'è ancora del medicinale nel flacone che deve essere espulso.

- Prema e rilasci l'impugnatura altre 4 volte, dirigendo lo spray nasale lontano da sé (e da altre persone o animali).
- Avvertirà una maggiore resistenza nel premere e l'impugnatura si sposterà solo leggermente.
- **NON** sentirà un clic quando preme l'impugnatura.
- Il contadosi rimarrà fermo sul numero "8".
- Rimetta il cappuccio di protezione sul flacone spray.
- Riponga il flacone nel contenitore a prova di bambino.
- Si rivolga alla farmacia locale per istruzioni sullo smaltimento dei flaconi vuoti (vedere "**Come conservare PecFent**")

Se lo spray nasale PecFent si blocca o non spruzza correttamente

- Se lo spray è bloccato, diriga lo spray lontano da lei (e da altre persone o animali) e prema con decisione sulla pompa. Questo dovrebbe eliminare eventuali blocchi.
- Se lo spray nasale ancora non funziona correttamente, elimini il flacone difettoso e ne inizi uno nuovo. Informi il medico dell'accaduto. **Non tenti mai di riparare lo spray nasale personalmente o di smontarlo.** Questo perché potrebbe poi erogare la dose non corretta.

Se usa più PecFent di quanto deve

- Se usa più PecFent di quanto deve potrebbe avvertire sonnolenza, nausea, capogiri o avere una respirazione lenta o profonda. Se avverte capogiri intensi, forte sonnolenza o ha il respiro lento e profondo, chiami un'ambulanza o chiedi a qualcuno di chiamarla immediatamente.

Se interrompe il trattamento con PecFent

Se non ha più dolore episodico intenso, parli con il medico prima di interrompere il trattamento con PecFent e segua il suo consiglio. Tuttavia, dovrà continuare a prendere l'altro medicinale a base di oppioidi per il trattamento del dolore costante. Potrebbe essere necessario che il medico controlli la dose.

Quando interrompe il trattamento con PecFent potrebbe osservare sintomi da sospensione, simili ai possibili effetti indesiderati di PecFent. Se compaiono sintomi da sospensione, contatti il medico. Il medico valuterà l'eventuale necessità di prescriverle un medicinale per ridurre o eliminare tali sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Chiami un'ambulanza o chiedi a qualcuno di chiamare un'ambulanza immediatamente se:

- sente forti capogiri o sviene
- ha una forte sensazione di sonnolenza
- ha il respiro lento o profondo
- ha sudori freddi, un aspetto pallido, ha il polso debole o altri segni di shock.

Se lei o la persona che si prende cura di lei nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati, chiami immediatamente un'ambulanza.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito è definita utilizzando la convenzione seguente:

Molto comune (riguarda più di 1 paziente su 10)

Comune (riguarda da 1 a 10 pazienti su 100)

Non comune (riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000)

Raro (riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000)

Molto raro (riguarda meno di 1 paziente su 10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati comuni:

- non sapere dove ci si trova (disorientamento)
- alterazioni del gusto
- capogiri
- nausea o vomito
- sonnolenza, mal di testa
- sanguinamento nasale, fastidio nasale, naso che cola
- stitichezza
- prurito

Effetti indesiderati non comuni:

- infezione al torace
- dolore, irritazione o infiammazione alla gola o al naso
- tosse, starnuti, catarro o raffreddore, alterazione dei liquidi prodotti dal naso
- reazione allergica, rash
- perdita o aumento dell'appetito, aumento di peso
- disidratazione, sete
- abuso o uso improprio del medicinale
- vedere o sentire cose inesistenti (allucinazioni/delirio), sensazione di confusione
- sensazione di depressione, ansia, riflessi lenti o nervosismo

- mancanza di concentrazione o aumento dell'attività
- perdita di memoria
- sensazione di euforia
- minore consapevolezza o reattività, perdita di coscienza
- convulsione (crisi convulsive)
- convulsioni o tremore dei muscoli
- perdita del gusto, perdita o alterazione dell'olfatto
- difficoltà a parlare
- colorazione bluastra della pelle
- vertigini, cadute, malessere
- problemi di temperatura e di circolazione, vampate di calore o febbre, brividi, sudorazione eccessiva
- gonfiore dei tessuti molli
- pressione sanguigna bassa
- blocco nella trachea
- fiato corto
- sanguinamento vaginale
- lacerazione nell'intestino o infiammazione della mucosa dello stomaco
- intorpidimento o formicolio della bocca o della lingua, o altri problemi alla lingua, ulcere della bocca, bocca secca
- diarrea
- conati di vomito, dolori allo stomaco, indigestione
- irritazione o dolore alle articolazioni
- difficoltà o incapacità di urinare
- dolore al torace
- sensazione di stanchezza o debolezza, problemi nel movimento
- alterazioni delle cellule del sangue (rilevate dagli esami di laboratorio)

Altri effetti indesiderati (frequenza non nota)

- gravi problemi respiratori
- rossore
- insonnia
- sindrome da sospensione (può manifestarsi con la comparsa dei seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione).

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare PecFent

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Se assunto accidentalmente da un bambino, PecFent potrebbe avere conseguenze fatali.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non lo usi per più di 60 giorni dopo il primo utilizzo (caricamento o utilizzo per il trattamento di un episodio di dolore intenso).

- Scriva la data del primo utilizzo nell'apposito spazio sull'etichetta del contenitore a prova di bambino.
- Se PecFent non viene usato per 5 giorni, ricaricare il flacone spruzzando una volta.
- Proteggere dalla luce.
- Non conservare PecFent a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.
- Tenere il flacone nel contenitore a prova di bambino per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare sempre il flacone di PecFent nel contenitore a prova di bambino, anche quando è terminato.
- Anche se PecFent ha superato la data di scadenza o non serve più, può comunque contenere una quantità di medicinale che potrebbe nuocere ad altre persone, soprattutto bambini. PecFent non deve essere gettato nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Eventuale PecFent non più necessario deve essere eliminato non appena possibile, seguendo le istruzioni indicate al paragrafo **Smaltimento di PecFent inutilizzato**. I flaconi vuoti devono essere riposti nel contenitore a prova di bambino e smaltiti riportandoli alla farmacia oppure in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene PecFent

PecFent è disponibile in due dosaggi: PecFent 100 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione e PecFent 400 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione.

- Il principio attivo è fentanil.
PecFent 100 o 400 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione
Ogni ml di soluzione contiene 1.000 microgrammi (dosaggio da 100 microgrammi) o 4.000 microgrammi (dosaggio da 400 microgrammi) di fentanil (come citrato).
1 erogazione (100 microlitri) contiene 100 microgrammi (dosaggio da 100 microgrammi) o 400 microgrammi (dosaggio da 400 microgrammi) di fentanil.
- Gli altri componenti sono pectina (E440), mannitolo (E421), alcol feniletilico, paraidrossibenzoato di propile (E216), saccarosio, acqua depurata e acido cloridrico o sodio idrossido per la correzione del pH.

Descrizione dell'aspetto di PecFent e contenuto della confezione

Il medicinale è uno spray nasale, soluzione, incolore, da limpido a quasi limpido. È contenuto in un flacone di vetro trasparente, dotato di una pompa dosatrice. La pompa ha un contatore degli spruzzi che emette un clic, in modo da verificare che lo spruzzo sia stato erogato, e un cappuccio di protezione. Dopo che il flacone di PecFent è stato caricato (preparato per l'uso), eroga 8 spruzzi completi. Ogni flacone di PecFent è fornito in un contenitore a prova di bambino.

I flaconi di PecFent nei rispettivi contenitori a prova di bambino sono forniti in confezioni di cartone contenenti 1, 4 o 12 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Archimedes Development Ltd
Nottingham
NG7 2TN
Regno Unito

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Malta

Archimedes Pharma Ltd

Ir-Renju Unit

Tel: + 44 (0)118 931 5050

Danmark

Archimedes Pharma Ltd

Det Forenede Kongerige (*Storbritannien*)

Tlf: + 44 (0)118 931 5050

Nederland

Archimedes Pharma Ltd

Verenigd Koninkrijk

Tel: + 44 (0)118 931 5050

Deutschland

Archimedes Pharma Germany GmbH

Tel: +49 (0) 621124704-20

Norge

Archimedes Pharma Ltd

Det forente kongerike (*Storbritannia*)

Tlf: + 44 (0)118 931 5050

Eesti

Archimedes Pharma Ltd

Ühendkuningriik

Tel: + 44 (0)118 931 5050

Österreich

Archimedes Pharma Ltd

Vereinigtes Königreich

Tel: + 44 (0)118 931 5050

Ελλάδα

Archimedes Pharma Ltd

Ηνωμένο Βασίλειο

Τηλ: + 44 (0)118 931 5050

Polska

Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o.

Tel: + 48 (012) 653 15 71

España

Archimedes Pharma Ibérica SL

Tel: + 34 (0) 91 3510373

Portugal

Archimedes Pharma Ltd

Reino Unido

Tel: + 44 (0)118 931 5050

France

Archimedes Pharma France SARL

Tél : +33 (0) 155702320

România

Archimedes Pharma Ltd

Marea Britanie

Tel: + 44 (0)118 931 5050

Hrvatska

Archimedes Pharma Ltd

Ujedinjeno Kraljevstvo (*Velika Britanija*)

Tel: + 44 (0)118 931 5050

Slovenija

Archimedes Pharma Ltd

Združeno kraljestvo (*Velika Britanija*)

Tel: + 44 (0)118 931 5050

Ireland

Archimedes Pharma Ltd

UK

Slovenská republika

Archimedes Pharma Ltd

Spojené kráľovstvo (*Veľká Británia*)

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

Latvija

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

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

- Sindrome da astinenza:

Con Effentora/Actiq si sono verificati 54 casi di brividi, tra cui 36 sindromi da astinenza segnalate contemporaneamente; 26 casi di piressia (20 con Actiq) e in alcuni di essi (numero non specificato) è stata segnalata contemporaneamente sindrome da astinenza; 93 casi di tremore con 54 sindromi da astinenza segnalate contemporaneamente; 83 casi di insonnia con 37 sindromi da astinenza segnalate contemporaneamente e 46 casi di agitazione con 20 sindromi da astinenza segnalate contemporaneamente. Con Instanyl si sono verificati 12 casi di sintomi di astinenza. Con Pecfent sono stati segnalati 2 casi e con Abstral 3 casi.

Per i medicinali per i quali i sintomi di astinenza non sono ancora elencati, questi devono essere aggiunti tra le reazioni avverse al paragrafo 4.8 del foglio illustrativo, con frequenza non nota. Devono essere inoltre aggiunte raccomandazioni nel paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto al fine di interrompere il trattamento se il paziente non manifesta più episodi di dolore episodico intenso e al fine di monitorare attentamente i pazienti se è necessario sospendere tutte le terapie con oppioidi allo scopo di gestire il rischio di effetti da astinenza improvvisa. Deve anche essere inclusa un'avvertenza nel paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto riguardo all'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) che potrebbero indurre sintomi di astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi.

- Piressia:

La piressia è già elencata per Instanyl, Pecfent e Breakyl. Con Effentora/Actiq sono stati segnalati 65 casi di piressia.

Per i medicinali per i quali non è ancora elencata, la piressia dovrebbe essere aggiunta come reazione avversa al paragrafo 4.8 delle informazioni sul prodotto, con frequenza non nota.

- Insonnia:

L'insonnia è già elencata per Effentora, Instanyl, Breakyl e Abstral. Con Effentora/Actiq si sono verificati 83 casi, con 37 casi di sintomi di astinenza segnalati contemporaneamente.

L'insonnia deve essere aggiunta come reazione avversa al paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, con frequenza non nota, per i medicinali per i quali non è ancora elencata.

- Allattamento:

I dati relativi all'uso di fentanil in donne che allattano con latte materno sono limitati. Fentanil è presente nel latte materno (6,4 µg/L) dopo somministrazione transcutanea (cerotto transdermico, 100 µg/h) e dopo somministrazione e.v.; tuttavia la concentrazione di fentanil nel latte materno non è nota dopo più di 24 ore dalla somministrazione. Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi al latte materno dopo esposizione a fentanil transmucosale. Pertanto, in assenza di dati farmacocinetici sul passaggio di fentanil nel latte materno umano dopo esposizione transmucosale, il periodo di washout in cui è necessario astenersi dall'allattamento dopo somministrazione di questi farmaci non può essere determinato con precisione.

Tenendo conto del profilo farmacologico di fentanil che prevede rischi di sedazione e depressione respiratoria in caso di esposizione del neonato attraverso il latte materno, è stato concordato di aumentare la durata del periodo di washout raccomandato attualmente pari a 48 ore, in base a un'emivita plasmatica effettiva di 3-7 ore, a 5 giorni nel paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, in base a un'emivita di eliminazione terminale di 22 ore e al fatto che fentanil dovrebbe essere eliminato dal plasma entro 5 giorni.

- Miosi:

In base alle evidenze disponibili in letteratura, la miosi è un effetto ben noto e ben stabilito di tutti

gli oppioidi μ . In tutto, sono stati segnalati 16 casi di miosi con Effentora, 2 casi con Pecfent e un caso con Abstral. In base a tale evidenza, si raccomanda di elencare la miosi nel paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto come effetto farmacologico secondario. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono continuare a monitorare questo segnale.

Alla luce, quindi, dei dati disponibili su fentanil (via di somministrazione transmurale), il PRAC ha ritenuto che le variazioni alle informazioni sul prodotto fossero giustificate.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su fentanil il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio del/i medicinale/i contenente/i fentanil sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.