

GUIDE DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

PecFent[®]

Traitement des Accès Douloureux Paroxystiques (ADP)
chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde
pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.



KYOWA KIRIN

PecFent[®], solution pectinée de citrate de fentanyl pour pulvérisation nasale, est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un ADP est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. **Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints d'un cancer.**

Les médecins et les pharmaciens doivent prendre en considération le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl.

Cette brochure a pour objectif de fournir les informations essentielles sur l'utilisation de PecFent[®], pour le respect de son bon usage.

Ce document fait la synthèse des informations importantes figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mais n'est pas destiné à le remplacer. Avant de délivrer PecFent[®] pour la première fois, veuillez lire attentivement les informations ci-après. Nous comptons sur votre précieuse collaboration pour que l'ensemble de ces mesures permettent une utilisation sécurisée de PecFent[®].

- 1. SÉLECTION DES PATIENTS
- 2. AVANT DE PRESCRIRE ET DE DÉLIVRER PECFENT®
- 3. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES
- 4. COMMENT ADMINISTRER PECFENT®
 - 4.1. La titration
 - 4.2. Doses de titration recommandées
- 5. PRÉSENTATION SÉCURISÉE
 - 5.1. Emballage extérieur avec sécurité enfant
 - 5.2. Manipulation du flacon PecFent®
 - 5.3. Conservation
 - 5.4. Élimination
- 6. SUIVI DES PATIENTS
- 7. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT
- 8. LISTE DE CONTRÔLE DE PRESCRIPTION DE PECFENT®
- 9. LISTE DE CONTRÔLE DE DÉLIVRANCE DE PECFENT®
- 10. INFORMATION DES PATIENTS
- 11. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. SÉLECTION DES PATIENTS

Les patients traités par PecFent® doivent déjà être sous traitement opioïde de fond pour des douleurs chroniques persistantes d'origine cancéreuse. Les doses autorisées pour PecFent® peuvent être dangereuses pour des patients naïfs de tout traitement opioïde.

Les patients adultes sous traitement opioïde de fond sont ceux prenant depuis au moins une semaine soit :

- au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale,
- au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique,
- au moins 30 mg par jour d'oxycodone,
- au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale,
- une dose équianalgésique d'un autre opioïde.

ATTENTION

- PecFent® pulvérisation nasale ne doit pas être utilisé pour traiter toute autre douleur d'origine non cancéreuse de courte durée ou une douleur chronique.
- Chez les patients changeant de produit à base de fentanyl (y compris d'autres produits de fentanyl en pulvérisation nasale) : il est impératif de recommencer la titration avec PecFent® et de ne pas prescrire la même dose (même nombre de microgrammes), le dosage, la posologie et les caractéristiques pharmacocinétiques étant très variables selon les produits.

2. AVANT DE PRESCRIRE ET DE DÉLIVRER PECFENT®

- **Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints d'un cancer.**
-
-
- Avant de délivrer ce médicament, prenez connaissance du RCP de PecFent®.

- Prenez connaissance des instructions d'utilisation de PecFent® et vérifiez que vous êtes en mesure de montrer aux patients comment manipuler et utiliser correctement le pulvérisateur nasal PecFent®.
- Utilisez les listes de contrôle à l'usage des professionnels de santé (voir page 11).
- La prescription de PecFent® est :
 - - limitée à 28 jours
 - - avec délivrance fractionnée de 7 jours maximum
 - - sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance dite sécurisée)

3. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

- **Il est impératif d'informer les patients et leurs aidants que PecFent® contient une substance active en quantité susceptible d'être fatale pour un enfant et qu'ils doivent par conséquent tenir PecFent® hors de la portée et de la vue des enfants.**
- Il est recommandé d'**éviter l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux** et d'envisager une autre voie d'administration en cas de traitement simultané de maladies concomitantes pouvant être traitées par voie nasale.
- Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables associés aux opioïdes et de déterminer la dose efficace, il est impératif que les patients soient surveillés étroitement par des professionnels de santé durant la phase de titration.
- PecFent® doit être arrêté immédiatement si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques.

Syndrome sérotoninergique : il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque PecFent® est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergiques (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)) ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)). Le pronostic vital du patient peut être engagé en cas d'utilisation concomitante de ces médicaments.

4. COMMENT ADMINISTRER PECFENT®

PecFent® s'administre par VOIE NASALE et existe en deux dosages présentés sous deux couleurs différentes :

Emballage **Jaune** :
Dosage d'initiation 100 µg/pulvérisation



Emballage **Violet** :
Dosage de 400 µg/pulvérisation



Pecfent 100 microgrammes / pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale : 2 flacons :

- Flacon de 2 pulvérisations contenant 0,95ml (950 µg de fentanyl)
- Flacon de 8 pulvérisations contenant 1,55ml (1550 µg de fentanyl)

Pecfent 400 microgrammes / pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale :

- Flacon de 8 pulvérisations contenant 1,55ml (6200 µg de fentanyl)

Chaque flacon de PecFent® autorise plusieurs pulvérisations après amorçage de la pompe. Une dose de PecFent® peut comprendre l'administration de 1 pulvérisation (doses de 100 µg ou 400 µg) ou de 2 pulvérisations (doses de 200 µg ou de 800 µg) du même dosage (soit le dosage à 100 µg, soit celui à 400 µg).

4.1. LA TITRATION



4.2. DOSES DE TITRATION RECOMMANDÉES

PecFent® permet d'administrer des doses de 100, 200, 400 et 800 microgrammes comme suit :

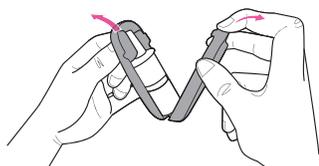
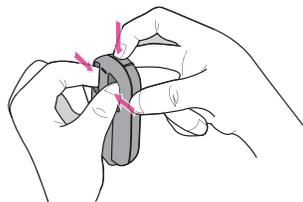
Couleur de l'emballage	Dosage du produit (en microgrammes/pulvérisation)	Dose requise (en microgrammes)	Quantité
JAUNE	100	100	Une pulvérisation administrée dans une narine
JAUNE	100	200	Une pulvérisation administrée dans chaque narine
VIOLET	400	400	Une pulvérisation administrée dans une narine
VIOLET	400	800	Une pulvérisation administrée dans chaque narine

- Les patients ne doivent jamais dépasser 800 µg par accès douloureux paroxystique.
- Les patients ne doivent pas traiter plus de 4 accès douloureux paroxystique par jour.
- Les patients doivent attendre au moins 4 heures après une dose avant de traiter un nouvel accès douloureux paroxystique par PecFent®.
- La dose de PecFent® est indépendante de la dose quotidienne du traitement de fond opioïde.

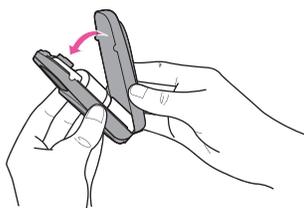
5. PRÉSENTATION SÉCURISÉE

5.1. EMBALLAGE EXTÉRIEUR AVEC SÉCURITÉ ENFANT

1. Montrez au patient comment insérer les doigts dans les deux encoches situées à l'arrière et presser tout en appuyant sur le bouton du haut.



2. Ouvrir.



3. Fermez (vous devez entendre le clic confirmant la fermeture)

5.2. MANIPULATION DU FLACON PECFENT®

- PecFent® est contenu dans un flacon en verre transparent, muni d'une pompe doseuse.
- Un flacon de PecFent® neuf affiche deux traits rouges dans la fenêtre du compteur de doses situé dans la partie supérieure en plastique blanc du flacon (figure 1 et 3a).

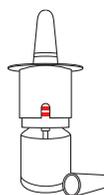


Figure 1



Figure 2

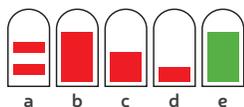


Figure 3

- Le patient doit amorcer une fois (apparition de la barre rouge, figure 3b) puis 3 fois, jusqu'à apparition de la barre verte (figure 3e) qui indique que le pulvérisateur nasal PecFent® est prêt à l'emploi.

- L'administration d'une pulvérisation de PecFent® dans le nez n'est pas toujours détectable par le patient ; par mesure de sécurité, la pompe possède un compteur de doses qui émet un clic lorsque la pulvérisation a été administrée.
- Le chiffre indiqué par le compteur va avancer d'une unité après chaque utilisation ; il indique le nombre de pulvérisations ayant été utilisées.

- Un clic sonore permet de s'assurer qu'une dose a bien été administrée.
- Le flacon de PecFent® est également doté d'un bouchon protecteur.
- Une fois amorcé (prêt à l'emploi), le flacon de PecFent® délivre 2 ou 8 pulvérisations à pleine dose.



5.3. CONSERVATION

- PecFent® ne doit être manipulé que par les patients ou leurs aidants.
- Les patients doivent être informés que personne d'autre ne doit manipuler ou utiliser le produit.
- Après chaque utilisation, PecFent® doit être replacé dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant avant d'être rangé.
- Vérifiez que les patients comprennent que pour écarter tout risque de vol et de mésusage, PecFent® doit être conservé en lieu sûr.



5.4. ÉLIMINATION

- Les patients doivent éliminer les doses de PecFent restant dans le flacon en pressant et relâchant les ailettes repose-doigts jusqu'à ce que le chiffre «2» ou «8» s'affiche dans la fenêtre du compteur de doses.
- Lorsque le chiffre «2» ou «8» s'affiche, il reste encore du médicament que le patient doit vider, en pressant et relâchant les ailettes repose-doigts quatre fois : le patient ressentira une certaine augmentation de la résistance en appuyant et n'entendra pas de clic sonore.
- Tous les flacons vides devront être replacés dans le boîtier de sécurité enfant et éliminés en les rapportant à la pharmacie ou selon les exigences nationales.

6. SUIVI DES PATIENTS

- Une fois la dose efficace établie pendant la phase de titration, les patients doivent continuer à prendre cette dose sans dépasser la **posologie maximale de 4 doses par jour**.
- En règle générale, la dose d'entretien de PecFent® ne doit être augmentée que si la dose utilisée n'apporte pas un soulagement de la douleur satisfaisant lors de plusieurs accès consécutifs (se reporter aux fiches de suivi de la douleur que le patient aura pu compléter).
- Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement opioïde de fond si les patients présentent régulièrement plus de 4 accès douloureux paroxystiques par 24 heures.
- En cas d'effets indésirables intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou le traitement par PecFent® remplacé par un autre analgésique.

7. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

- Parmi les effets indésirables typiques des opioïdes, les effets indésirables les plus graves attendus avec PecFent® sont la dépression respiratoire (pouvant conduire à une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension, l'état de choc.
- Si le patient présente des effets indésirables intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou le médicament doit être remplacé par un autre analgésique. L'apparition d'effets indésirables doit être surveillée chez tous les patients. Toute exposition accidentelle à PecFent® est considérée comme une urgence médicale et un événement pouvant mettre en danger la vie de la personne exposée. Vérifiez que l'ensemble de l'équipe médicale impliquée sache reconnaître les signes d'un surdosage de fentanyl et prendre rapidement les mesures qui s'imposent pour y remédier.

Les symptômes d'un surdosage de fentanyl sont les suivants :

- - Somnolence extrême
- - Dépression respiratoire
- - Ataxie
- - Convulsions
- Les patients et leurs aidants doivent savoir reconnaître les signes d'un surdosage de fentanyl décrits ci-dessus, comprendre leur gravité potentielle et connaître la procédure à suivre en cas d'urgence.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendrez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr et que tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être déclaré au Centre d'Évaluation et d'Information sur la pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance).

8. LISTE DE CONTRÔLE DE PRESCRIPTION DE PECFENT®

CONDITIONS DE PRESCRIPTION DE PECFENT® :

Le patient suit un traitement de fond de la douleur chronique par un opioïde à action prolongée depuis au moins 1 semaine.

La prescription est limitée à 28 jours sur ordonnance sécurisée.

S'il s'agit de la première prescription de PecFent®, la dose doit être de 100 µg (1 pulvérisation).

S'assurer que les patients (ou leurs aidants) :

- ont bien compris les différentes étapes de la titration.
- ont bien reçu les instructions nécessaires à l'utilisation du pulvérisateur nasal et compris comment s'administrer PecFent®.
- ont bien pris connaissance de la brochure patient.
- savent reconnaître les signes d'un surdosage de fentanyl et comprennent la nécessité de demander une aide médicale immédiate.
- sont informés de la nécessité de conserver le médicament en lieu sûr (tenir hors de la vue et de la portée des enfants ; ranger le pulvérisateur dans son emballage extérieur avec sécurité enfant après chaque utilisation).
- savent comment ouvrir et fermer l'emballage extérieur avec sécurité enfant (voir la description dans la notice et la brochure patient).
- savent que tout pulvérisateur nasal PecFent® usagé doit être vidé et éliminé en le ramenant à la pharmacie si possible dans son emballage extérieur avec sécurité enfant.

9. LISTE DE CONTRÔLE DE DÉLIVRANCE DE PECFENT®

CONDITIONS DE DÉLIVRANCE DE PECFENT® :

- Le patient prend un traitement opioïde de fond depuis au moins 1 semaine.
- La délivrance est fractionnée à 7 jours maximum.
- S'assurer que les patients (ou leurs aidants) :
 - - ont reçu les instructions nécessaires à l'utilisation du pulvérisateur nasal et ont bien compris comment s'administrer PecFent®.
 - - ont pris connaissance de la brochure patient et savent comment compléter les fiches de suivi de la douleur.
 - - sont informés des signes de surdosage de fentanyl et de la nécessité de demander une aide médicale immédiate.
 - - sont informés de la nécessité de conserver le médicament en lieu sûr (tenir hors de la vue et de la portée des enfants ; après utilisation, remettre le pulvérisateur dans son emballage extérieur avec sécurité enfant).
 - - savent comment ouvrir et fermer l'emballage extérieur avec sécurité enfant (voir la description dans la notice et la brochure patient).
 - - sont informés que pour prévenir le mésusage de PecFent® pulvérisation nasale et éviter les détournements, ils doivent le conserver dans un endroit sûr.
 - - savent que tout pulvérisateur nasal PecFent® usagé doit être vidé et éliminé en le ramenant à la pharmacie si possible dans son emballage extérieur avec sécurité enfant.

10. INFORMATION DES PATIENTS

- Assurez-vous que le patient a bien reçu le **Guide Pratique PecFent®**, qu'il sait utiliser correctement le pulvérisateur nasale et qu'il a connaissance des risques liés à ce traitement.

GUIDE PATIENT DE PECFENT® :



Vous pouvez contacter le service Informations médicales de Kyowa Kirin Pharma au :

Tél. : +33 (0)1 55 39 14 30
Fax : +33 (0)1 55 39 14 31
E-mail : infomedfr@kyowakirin.com

Pour plus d'informations, contactez :

Kyowa Kirin Pharma
20-26 boulevard du Parc
92200 NEUILLY-SUR-SEINE
Tél. : +33 (0)1 55 39 14 30
E-mail : contactfrance@kyowakirin.com

11. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PECFENT 100 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale.
PECFENT 400 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PecFent 100 µg/pulv :

Chaque ml de solution contient 1 000 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
1 pulvérisation (100 microlitres) contient 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

Les flacons contiennent :

0,95 ml (950 microgrammes de fentanyl) – flacon de 2 pulvérisations ou

1,55 ml (1 550 microgrammes de fentanyl) – flacon de 8 pulvérisations

PecFent 400 µg/pulv :

Chaque ml de solution contient 4 000 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

1 pulvérisation (100 microlitres) contient 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

Chaque flacon contient 1,55 ml (6 200 microgrammes de fentanyl).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque pulvérisation contient 0,02 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale (flacon pulvérisateur). Solution aqueuse limpide ou quasiment limpide, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PecFent est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement opioïde de fond sont ceux prenant au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale, au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg par jour d'oxycodone, au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde depuis au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints d'un cancer. Les médecins doivent prendre en considération le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl.

Posologie : la posologie de PecFent® doit être augmentée jusqu'à obtention d'une dose « efficace » (phase de titration) assurant une analgésie suffisante avec un minimum d'effets indésirables (ou intolérables) sur deux traitements consécutifs d'épisodes d'accès douloureux paroxystiques. L'efficacité d'une dose donnée doit être évaluée sur la période de 30 minutes suivant son administration. Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention de la dose efficace.

PecFent® est disponible en deux dosages : 100 microgrammes/pulvérisation et 400 microgrammes/pulvérisation. Une dose de PecFent® peut comprendre l'administration de 1 pulvérisation (doses de 100 microgrammes ou 400 microgrammes) ou de 2 pulvérisations (doses de 200 microgrammes ou de 800 microgrammes) du même dosage (soit le dosage à 100 microgrammes, soit celui à 400 microgrammes). Les patients ne doivent pas utiliser plus de 4 doses par jour. Les patients doivent attendre au moins 4 heures après une dose avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par PecFent®.

PecFent® peut délivrer des doses de 100, 200, 400 ou 800 microgrammes comme suit :

Dose requise (microgrammes)	Dosage du produit (microgrammes)	Quantité
100	100	Une pulvérisation dans une seule narine
200	100	Une pulvérisation dans chaque narine
400	400	Une pulvérisation dans une seule narine
800	400	Une pulvérisation dans chaque narine

Dose initiale :

- La dose initiale de PecFent® pour traiter les épisodes d'accès douloureux paroxystiques est toujours de 100 microgrammes (une pulvérisation), y compris chez les patients traités jusqu'alors avec d'autres produits à base de fentanyl dans cette même indication.
- Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par PecFent®.

Méthode de titration :

- Pour les besoins de la titration initiale, il devra être prescrit au patient un flacon (2 pulvérisations ou 8 pulvérisations) de PecFent® 100 microgrammes/pulvérisation.
- Dans les cas où la dose initiale prescrite de 100 microgrammes procure une analgésie insuffisante, il pourra être demandé au patient de procéder à deux pulvérisations de 100 microgrammes (une dans chaque narine) lors du prochain accès douloureux paroxystique. Si cette dose reste sans effet, on pourra prescrire au patient un flacon de PecFent® 400 microgrammes/pulvérisation en recommandant une pulvérisation de 400 microgrammes lors de l'épisode douloureux suivant. Si l'analgésie demeure insuffisante, la dose pourra être augmentée à deux pulvérisations de 400 microgrammes (une dans chaque narine).
- Dès l'instauration du traitement, les patients doivent être suivis étroitement et la dose augmentée jusqu'à l'obtention de la dose efficace, confirmée sur deux épisodes consécutifs d'accès douloureux paroxystiques traités.

Titration chez les patients changeant de produit à base de fentanyl à libération immédiate : les profils pharmacocinétiques des produits à base de fentanyl à libération immédiate peuvent présenter des différences notables, pouvant être à l'origine de différences d'absorption du fentanyl (vitesse et quantité) importantes sur le plan clinique. Par conséquent, lors du relais entre deux médicaments contenant du fentanyl et indiqués dans le traitement de la douleur paroxystique, y compris les formulations nasales, il est crucial de recommencer la titration avec le nouveau médicament et de ne pas remplacer le médicament en gardant la même dose (même nombre de microgrammes).

Traitement d'entretien : une fois la dose efficace établie pendant la phase de titration, les patients doivent continuer à prendre cette dose sans dépasser la posologie maximale de 4 doses par jour.

Réajustement de la dose : en règle générale, la dose d'entretien de PecFent® ne doit être augmentée que si la dose utilisée n'apporte pas un soulagement de la douleur satisfaisant lors de plusieurs accès consécutifs. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement opioïde de fond si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4). En cas d'effets indésirables intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou le traitement par PecFent® remplacé par un autre analgésique.

Arrêt du traitement : PecFent® doit être arrêté immédiatement si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur chronique de fond doit être maintenu tel que prescrit. Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes s'avère nécessaire, le patient doit être surveillé étroitement par le médecin, une diminution progressive du traitement opioïde étant nécessaire pour éviter le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.

Populations particulières :

Sujets âgés (de plus de 65 ans) : dans le programme d'essais cliniques de PecFent[®], 104 (26,1 %) patients étaient âgés de plus de 60 ans, 67 (16,8 %) de plus de 65 ans et 15 (3,8 %) de plus de 75 ans. Rien n'indiquait que chez les patients âgés la dose efficace tendait à être plus faible ou que les effets indésirables aient été plus nombreux. Néanmoins, étant donné l'importance des fonctions rénale et hépatique dans le métabolisme et la clairance du fentanyl, des précautions supplémentaires s'imposent lors de l'utilisation de PecFent[®] chez les sujets âgés. Aucune donnée sur la pharmacocinétique de PecFent[®] chez les patients âgés n'est disponible.

Insuffisance hépatique ou rénale : PecFent[®] doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou grave (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité de PecFent[®] chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration : voie nasale.

Le flacon ne doit être sorti de l'emballage extérieur avec sécurité enfant qu'au moment de l'utilisation et le capuchon de protection doit être retiré. Avant la première utilisation, le flacon pulvérisateur doit être amorcé en le tenant en position verticale et en pressant et relâchant plusieurs fois les ailettes repose doigt situées de chaque côté de l'embout nasal jusqu'à l'apparition d'une barre verte dans la fenêtre du compteur de doses (normalement visible après quatre pulvérisations).

Flacon de 2 pulvérisations : le flacon de 2 pulvérisations ne peut pas être réamorcé et lorsque les deux doses ont été utilisées ou s'il s'est écoulé plus de 5 jours depuis l'amorçage, le flacon et le contenu doivent être éliminés comme il est expliqué à la rubrique 6.6.

Flacon de 8 pulvérisations : si le produit n'a pas été utilisé pendant 5 jours, le flacon doit être réamorcé en effectuant une pulvérisation. Il doit être recommandé au patient d'inscrire la date de première utilisation à l'emplacement prévu à cet effet sur l'étiquette de l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

Pour administrer PecFent[®], introduire l'embout nasal dans la narine, à environ 1 cm de distance de l'entrée de la narine et en l'orientant vers la racine du nez. Une pulvérisation est ensuite administrée en pressant puis relâchant les ailettes repose-doigt de part et d'autre de l'embout nasal. Un « clic » se fera alors entendre et le nombre affiché par le compteur de doses augmentera d'une unité. Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent ne pas sentir l'administration de la pulvérisation et qu'ils doivent donc se fier au clic sonore et à la modification de l'affichage du compteur pour avoir confirmation de la délivrance effective d'une pulvérisation.

La brume de gouttelettes produite par le pulvérisateur de PecFent[®] forme un gel à la surface de la muqueuse nasale. Il est recommandé aux patients de ne pas se moucher immédiatement après l'administration de PecFent[®]. Le capuchon de protection doit être remis en place après chaque utilisation et le flacon replacé dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant pour une conservation adéquate et sans risque.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire. Dépression respiratoire sévère ou bronchopneumopathie obstructive sévère. Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est impératif d'informer les patients et leurs aidants que PecFent[®] contient un principe actif en quantité susceptible d'être fatale pour un enfant. Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables associés aux opioïdes et de déterminer la dose efficace, il est impératif que les patients soient surveillés étroitement par des professionnels de santé durant la phase de titration. Il est important que le traitement de fond de la douleur chronique du patient par un opioïde à action prolongée soit stabilisé avant d'instaurer le traitement par PecFent[®].

Hyperalgésie : Comme avec les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur en réponse à une dose plus élevée de fentanyl, la possibilité d'hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose de fentanyl, l'arrêt du traitement par le fentanyl ou une réévaluation du traitement peuvent être indiqués.

Dépression respiratoire : il existe un risque de dépression respiratoire cliniquement significative associé à l'utilisation du fentanyl. Les patients douloureux sous traitement opioïde chronique développent une tolérance à la dépression

respiratoire, ce qui réduit le risque de survenue de cet effet chez ces patients.

L'utilisation concomitante de déprimeurs du système nerveux central peut accroître le risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Pathologie pulmonaire chronique : chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, le fentanyl peut entraîner des effets indésirables plus graves. Chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la commande respiratoire et accroître la résistance des voies aériennes.

Augmentation de la pression intracrânienne : PecFent® ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens de l'hypercapnie, notamment ceux présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience.

Les opioïdes peuvent masquer l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien et ne doivent être utilisés qu'en cas de nécessité clinique.

Pathologie cardiaque : le fentanyl peut provoquer une bradycardie. PecFent® doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyrythmie ou une bradyrythmie préexistante.

Insuffisance rénale ou hépatique : PecFent® doit également être administré avec prudence aux patients insuffisants hépatiques ou rénaux. L'influence de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du médicament n'a pas été étudiée ; cependant, lorsque le fentanyl est administré par voie intraveineuse, sa clairance est modifiée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques.

Par conséquent, des précautions particulières s'imposent pendant la phase de titration chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une hypovolémie et une hypotension.

Risque d'utilisation abusive et d'accoutumance (tolérance) : une accoutumance (tolérance) et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes comme le fentanyl. Cependant la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes.

Les athlètes doivent être informés que le traitement par le fentanyl peut induire des résultats positifs lors des contrôles antidopage.

Syndrome sérotoninergique : il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque PecFent® est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique. Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [MAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées (voir rubrique 4.5). Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastrointestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par PecFent®.

Voie d'administration : PecFent® est destiné à être administré uniquement par voie nasale, à l'exclusion de toute autre voie. En raison des propriétés physico-chimiques des excipients inclus dans la formulation, l'injection intraveineuse ou intra-artérielle doit notamment être évitée.

État de la muqueuse nasale : si le patient présente des épisodes récurrents d'épistaxis ou de gêne au niveau du nez lors de l'administration de PecFent®, il convient d'envisager un autre mode d'administration pour le traitement des accès douloureux paroxystiques.

Excipients de PecFent® : PecFent® contient du parahydroxybenzoate de propyle (E216). Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) et, exceptionnellement, une gêne respiratoire (si le médicament n'est pas administré correctement).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Chez l'homme, le fentanyl est métabolisé principalement par le système isoenzymatique 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) ; des interactions potentielles peuvent donc survenir en cas d'administration concomitante de PecFent[®]

avec des médicaments ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'administration concomitante de médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 peut réduire l'efficacité de PecFent[®].

L'administration concomitante de PecFent[®] et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine et nelfinavir) ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprenavir, jus de pamplemousse et vérapamil, par exemple) est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl, ce qui pourrait induire des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire potentiellement fatale. Les patients recevant PecFent[®] en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période prolongée.

L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence. L'administration concomitante d'autres déresseurs du système nerveux central (autres opioïdes, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs et alcool) peut potentialiser les effets déresseurs de chaque agent.

Médicaments sérotoninergiques : l'administration concomitante de fentanyl et d'un médicament sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'utilisation de PecFent[®] n'est pas recommandée chez les patients ayant reçu des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) dans les 14 jours précédant la prise de PecFent[®], une potentialisation sévère et imprévisible ayant été décrite lors de l'administration concomitante d'IMAO et d'antalgiques opioïdes.

L'utilisation concomitante d'antalgiques agonistes/antagonistes opioïdes partiels (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine, par exemple) n'est pas recommandée. Ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible et, par conséquent, ils antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

L'utilisation concomitante d'oxymétazoline administrée par voie nasale s'est avérée réduire l'absorption de PecFent[®] (voir rubrique 5.2).

L'utilisation concomitante de décongestionnants vasoconstricteurs nasaux pendant la phase de titration n'est donc pas recommandée car elle peut conduire le patient à déterminer une dose plus forte que nécessaire. Le traitement d'entretien par PecFent[®] peut également être moins efficace chez les patients présentant une rhinite lorsqu'il est administré en même temps qu'un décongestionnant vasoconstricteur. Dans ce cas, il est recommandé de conseiller aux patients d'interrompre le traitement avec le décongestionnant nasal. L'utilisation concomitante de PecFent[®] et d'autres médicaments (autres que l'oxymétazoline) administrés par voie nasale n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. Il convient d'éviter les autres traitements administrés par voie nasale dans les 15 minutes suivant l'administration de PecFent[®].

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. PecFent[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Après un traitement prolongé, le fentanyl peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration de PecFent[®], un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement : le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. Le fentanyl ne doit pas être utilisé par la femme allaitante et un délai minimum de 5 jours doit impérativement être respecté entre la dernière administration de fentanyl et la reprise de l'allaitement.

Fertilité : il n'existe aucune donnée clinique concernant les effets du fentanyl sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les analgésiques opioïdes peuvent altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines

s'ils présentent une somnolence, des vertiges ou des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables susceptibles d'altérer leur aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité : les effets indésirables attendus avec PecFent® sont les effets typiques des opioïdes. Le plus souvent, ils cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement, une fois la titration réalisée avec succès. Cependant, les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant conduire à une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être surveillée chez tous les patients.

Les études cliniques menées avec PecFent® ayant été conçues pour évaluer l'efficacité et la sécurité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, tous les patients recevaient également d'autres opioïdes (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) en traitement de fond de leur douleur chronique. Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets de PecFent® seul.

Liste tabulée des effets indésirables : les effets indésirables suivants ont été rapportés avec PecFent® **et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl** au cours des essais cliniques ou en post-marketing [fréquences définies comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)].

Infections et infestations : *Peu fréquent :* Pneumonie, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite.

Affections hématologiques et du système lymphatique : *Peu fréquent :* Neutropénie.

Affections du système immunitaire : *Peu fréquent :* Hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Peu fréquent :* Déshydratation, hyperglycémie, perte de l'appétit, augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques : *Fréquent :* Désorientation ; *Peu fréquent :* Délire, hallucination, syndrome confusionnel, dépression, trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité, anxiété, humeur euphorique, nervosité ; *Fréquence indéterminée :* Insomnie, pharmacodépendance (addiction, utilisation abusive).

Affections du système nerveux : *Fréquent :* Dysgueusie, étourdissements, somnolence, céphalées ; *Peu fréquent :* Perte de conscience, diminution du niveau de conscience, convulsions, agueusie, anosmie, troubles de la mémoire, parosmie, troubles de la parole, sédation, léthargie, tremblements.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : *Peu fréquent :* Vertiges.

Affections cardiaques : *Peu fréquent :* Cyanose.

Affections vasculaires : *Peu fréquent :* Insuffisance cardiovasculaire, lymphoedème, hypotension, bouffées vasomotrices ; *Fréquence indéterminée :* Rougeur de la face.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *Fréquent :* Épistaxis, rhinorrhée, inconfort nasal ; *Peu fréquent :* Obstruction des voies aériennes supérieures, douleur laryngopharyngée, rhinalgie, affection de la muqueuse nasale, toux, dyspnée, éternuement, congestion des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, hypoesthésie intranasale, irritation de la gorge, écoulement pharyngé postérieur, sécheresse nasale ; *Fréquence indéterminée :* Dépression respiratoire.

Affections gastro-intestinales : *Fréquent :* Vomissements, nausées, constipation ; *Peu fréquent :* Perforation intestinale, péritonite, hypoesthésie buccale, paresthésie buccale, diarrhée, haut-le-cœur, douleur abdominale, affection de la langue, ulcération buccale, dyspepsie, sécheresse buccale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *Fréquent :* Prurit ; *Peu fréquent :* Hyperhidrose, urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques : *Peu fréquent :* Arthralgie, fasciculations musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires : *Peu fréquent :* Anurie, dysurie, protéinurie, hésitation mictionnelle.

Affections des organes de reproduction et du sein : *Peu fréquent :* Hémorragies vaginales.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Peu fréquent :* Douleur thoracique d'origine extra-cardiaque, asthénie, frissons, œdème de la face, œdème périphérique, trouble de la marche, pyrexie, fatigue, malaise, soif ; *Fréquence indéterminée :* Syndrome de sevrage (Voir la section ci-dessous), syndrome de sevrage néonatal.

Investigations : *Peu fréquent* : Thrombopénie, gain pondéral.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : *Peu fréquent* : Chute, mésusage délibéré du médicament, erreur médicamenteuse.

Description de certains effets indésirables :

des symptômes de sevrage des opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblement et hypersudation ont été observés avec le fentanyl administré par voie transmuqueuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les symptômes attendus d'un surdosage de fentanyl par voie nasale devraient être de même nature que ceux du fentanyl par voie intraveineuse et des autres opioïdes. Ils résultent de son action pharmacologique, l'effet majeur le plus grave étant la dépression respiratoire. La conduite à tenir devant un surdosage par opioïdes consiste à prendre immédiatement les mesures suivantes : maintien de la perméabilité des voies aériennes, stimulation physique et verbale du patient, évaluation du niveau de conscience ainsi que du statut ventilatoire et circulatoire et, si nécessaire, mise en oeuvre d'une ventilation assistée (assistance respiratoire).

Pour le traitement du surdosage (ingestion accidentelle) chez un sujet n'ayant jamais reçu d'opioïdes, une voie d'abord veineuse doit être mise en place et de la naloxone ou d'autres antagonistes spécifiques des opioïdes doivent être administrés selon la situation clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste opioïde (p. ex. la demi-vie de la naloxone varie entre 30 et 81 minutes) et une administration répétée peut s'avérer nécessaire. Pour une information complète sur l'emploi de l'antagoniste opioïde considéré dans ce cadre, se reporter au résumé des caractéristiques du produit. Pour le traitement du surdosage chez des patients recevant un traitement opioïde de fond, une voie d'abord veineuse doit être mise en place. L'utilisation judicieuse de naloxone ou d'un autre antagoniste morphinique peut être justifiée dans certaines situations, mais on tiendra compte du risque de survenue d'un syndrome de sevrage aigu. Il convient de noter que bien qu'une augmentation statistiquement significative de la C_{max} ait été observée après administration d'une seconde dose de PecFent[®] une ou deux heures après la dose initiale, l'ampleur de cette augmentation n'apparaît pas suffisante pour qu'une accumulation ou une surexposition cliniquement préoccupante puisse survenir, ce qui constitue une marge de sécurité assez importante pour l'intervalle de quatre heures recommandé entre les doses. Bien qu'aucun cas de rigidité musculaire interférant avec la respiration n'ait été observé après administration de PecFent[®], c'est là un effet indésirable possible associé à l'utilisation de fentanyl et d'autres opioïdes. La prise en charge d'une éventuelle rigidité musculaire comprend la mise en place de la ventilation assistée, l'administration d'un antagoniste opioïde et, en dernier recours, la curarisation.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, opioïdes, dérivés de la phénylpipéridine, Code ATC : N02AB03.

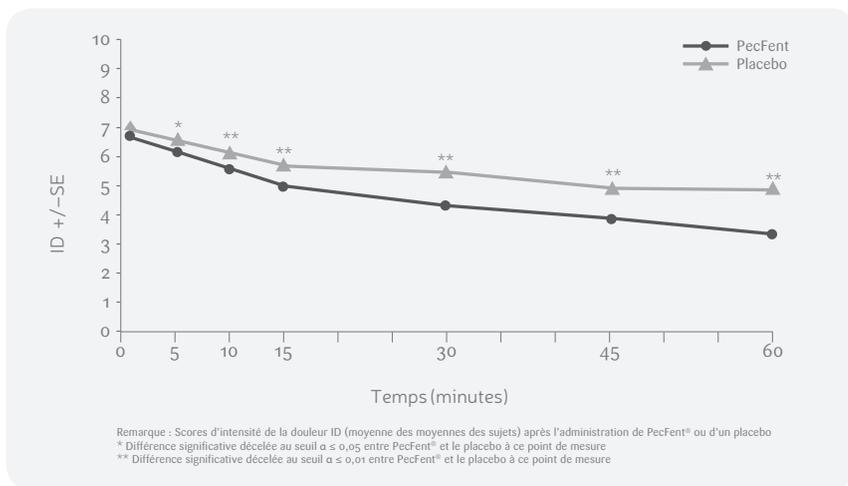
Mécanisme d'action : le fentanyl est un analgésique opioïde, interagissant essentiellement avec le récepteur morphinique μ . Ses principaux effets thérapeutiques sont l'analgésie et la sédation. *Les effets pharmacologiques secondaires sont* : dépression respiratoire, bradycardie, hypothermie, constipation, myosis, dépendance physique et euphorie. Les opioïdes peuvent agir sur les axes hypothalamo-hypophysaire ou gonadotrope. Certaines modifications qui peuvent être observées sont notamment une augmentation de la prolactinémie et des diminutions des taux plasmatiques de cortisol et de testostérone. Des signes et symptômes cliniques dus à ces modifications hormonales peuvent être manifestes.

Effets pharmacodynamiques : une étude croisée, randomisée en double aveugle versus placebo, a été menée. Au cours de cette étude, 114 patients présentant en moyenne 1 à 4 épisodes quotidiens d'accès douloureux paroxystiques (ADP) sous traitement de fond opioïde ont été inclus dans une phase initiale de titration en ouvert afin de déterminer la dose efficace de PecFent[®] (étude CP043).

Les patients entrant dans la phase en double aveugle ont traité de façon aléatoire jusqu'à 10 épisodes d'ADP avec PecFent[®] (7 épisodes) ou un placebo (3 épisodes). Parmi les patients entrant dans la phase de titration, pour seulement 7 (6,1 %) d'entre eux la dose efficace n'a pu être déterminée pour cause d'absence d'efficacité et 6 (5,3 %) autres sont sortis de l'étude pour cause d'événements indésirables. Le critère de jugement principal consistait en

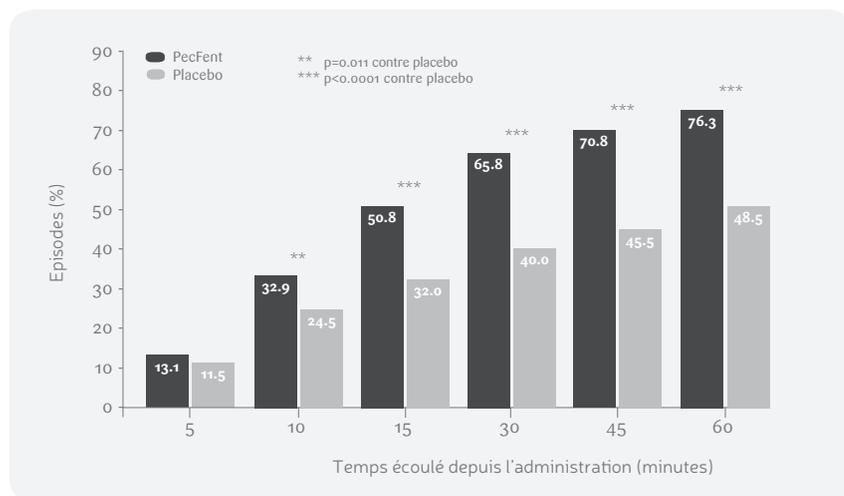
une comparaison des sommes des différences d'intensité de la douleur 30 minutes après l'administration (SPID30), lesquelles s'élevaient respectivement à 6,57 pour les épisodes traités par PecFent® et 4,45 pour le placebo ($p < 0,0001$). Le score SPID des épisodes traités par PecFent® était également apparu significativement différent de celui du placebo 10, 15, 45 et 60 minutes après l'administration. Les scores moyens d'intensité de la douleur (73 patients) pour tous les accès douloureux paroxystiques traités par PecFent® (459 épisodes) étaient significativement inférieurs à ceux des patients sous placebo (200 épisodes) 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration (voir Figure 1).

Figure 1 : Scores d'intensité de la douleur moyens (\pm écart-type) à chaque point de mesure (population en ITT modifiée)



La supériorité de l'efficacité de PecFent® sur celle du placebo a été confirmée par les données issues des critères de jugement secondaires, dont le nombre d'épisodes d'ADP avec un soulagement de la douleur cliniquement satisfaisant, défini par une réduction d'au moins 2 du score d'intensité de la douleur (Figure 2).

Figure 2 : Soulagement de la douleur cliniquement satisfaisant – PecFent® contre placebo : % d'épisodes chez les patients avec une réduction 2 points de l'intensité de la douleur



Une étude comparative randomisée en double aveugle versus substance active (étude 044), dont le plan expérimental était similaire à celui de l'étude 043, a été menée chez des patients accoutumés aux opioïdes, présentant des accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse et utilisant régulièrement des doses stables d'opioïdes. Dans cette étude, PecFent® s'est montré supérieur au sulfate de morphine à libération immédiate, supériorité qu'a démontrée le critère de jugement principal, à savoir la différence d'intensité de la douleur à 15 minutes avec un score de 3,02 sous PecFent® versus 2,69 sous sulfate de morphine à libération immédiate ($p = 0,0396$). Dans une étude de la sécurité au long cours en ouvert (étude 045), 355 patients sont entrés dans la phase thérapeutique de 16 semaines durant laquelle 42 227 épisodes d'accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse ont été traités par PecFent®. Cent de ces patients ont continué le traitement sur une durée pouvant atteindre 26 mois dans le cadre d'une extension d'étude. Parmi les 355 patients traités dans la phase thérapeutique en ouvert, 90 % n'ont pas eu besoin d'augmenter la dose. Lors de l'étude randomisée, comparative contre placebo (CP043), 9,4 % des 459 épisodes d'ADP traités par PecFent® chez 73 patients ont nécessité le recours à d'autres médicaments (de secours) dans les 60 minutes suivant l'administration. Lors de l'étude en ouvert à plus long terme (CP045), ce chiffre s'élevait à 6,0 % des 42 227 épisodes chez 355 patients traités par PecFent® pendant au plus 159 jours de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Introduction générale : le fentanyl est une substance fortement lipophile qui peut être absorbée très rapidement à travers la muqueuse nasale et plus lentement par voie gastro-intestinale. Le fentanyl subit un effet de premier passage hépatique et un métabolisme intestinal, ses métabolites ne participant pas aux effets thérapeutiques du fentanyl. PecFent® utilise la technologie PecSys de pulvérisation nasale pour moduler la délivrance et l'absorption du fentanyl. La technologie PecSys permet au produit d'être vaporisé dans la zone antérieure de la cavité nasale en une fine brume de gouttelettes qui forment un gel au contact des ions calcium présents dans la muqueuse nasale. Le fentanyl diffuse à partir du gel et est absorbé à travers la muqueuse nasale ; cette absorption de fentanyl modulée par le gel limite la concentration plasmatique maximale (Cmax) tout en permettant d'atteindre ce pic (Tmax) rapidement.

Absorption : dans une étude pharmacocinétique comparant PecFent® (100, 200, 400 et 800 microgrammes) au citrate de fentanyl oral transmuqueux (OTFC, 200 microgrammes), le fentanyl a été rapidement absorbé après administration intranasale d'une dose unique de PecFent®, avec un Tmax médian de 15 à 21 minutes (le Tmax de l'OTFC était d'environ 90 minutes). La pharmacocinétique du fentanyl a fait preuve d'une extrême variabilité après traitement tant avec PecFent® qu'avec l'OTFC. La biodisponibilité relative du fentanyl libéré par PecFent® comparée à celle de l'OTFC 200 microgrammes était d'environ 120 %. Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont indiqués dans le tableau suivant.

Paramètres pharmacocinétiques chez les sujets adultes recevant PecFent® et l'OTFC :

Paramètres pharmacocinétiques (moyenne % du CV)	PecFent®				OTFC
	100 microgrammes	200 microgrammes	400 microgrammes	800 microgrammes	200 microgrammes
Tmax (heures)*	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)
Cmax (pg/ml)	351,5 (51,3)	780,8 (48,4)	1 552,1 (26,2)	2 844,0 (56,0)	317,4 (29,9)
ASC (pg.h/ml)	2 460,5 (17,9)	4 359,9 (29,8)	7 513,4 (26,7)	1 727,2 (48,9)	3 735,0 (32,8)
T1/2 (heures)	21,9 (13,6)	34,9 (51,3)	15,0 (24,7)	24,9 (92,5)	18,6 (31,4)

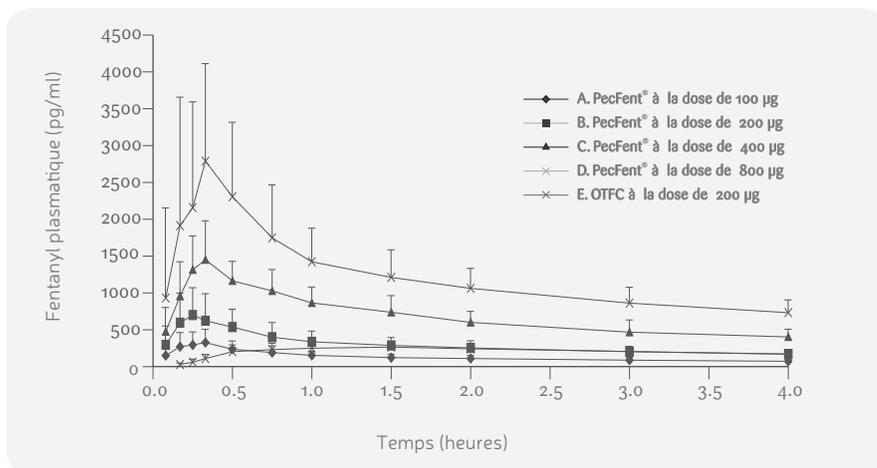
* Données pour le Tmax présentés sous forme de médiane (plage) - CV = coefficient de variation

Les courbes pour chaque niveau de dose ont une forme similaire, l'augmentation des niveaux de dose produisant une augmentation des taux plasmatiques de fentanyl. La proportionnalité à la dose a été démontrée pour Cmax et l'aire sous la courbe (ASC) sur l'éventail de doses de 100 microgrammes à 800 microgrammes (voir Figure 3).

En cas de substitution de PecFent® à une autre forme de fentanyl dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, il est nécessaire de réaliser indépendamment une titration de la dose avec PecFent®, car la biodisponibilité diffère significativement d'un produit à l'autre.

Une étude pharmacocinétique a été menée afin d'évaluer l'absorption et la sécurité d'une dose unique de PecFent® chez des patients présentant une rhinite allergique saisonnière d'origine pollinique, par comparaison de trois états : absence de provocation, rhinite aiguë provoquée et rhinite aiguë provoquée suivie d'un traitement par oxymétazoline. La comparaison de l'absence de provocation et de la rhinite aiguë provoquée montre que la rhinite aiguë n'a aucun effet cliniquement significatif sur la Cmax, le Tmax ou l'exposition globale au fentanyl. Après traitement par oxymétazoline de la rhinite aiguë, une diminution de la Cmax et de l'exposition ainsi qu'un allongement du Tmax statistiquement et possiblement cliniquement significatifs ont été observés.

Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes de fentanyl après administration de doses uniques de PecFent® et d'OTFC chez des sujets sains.



Distribution : le fentanyl est fortement lipophile et est bien distribué à partir du compartiment vasculaire, avec un grand volume de distribution apparent. Les données obtenues chez l'animal ont montré que l'absorption du fentanyl est suivie d'une distribution rapide dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, puis d'une redistribution plus lente dans les muscles et la graisse. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha 1 glycoprotéine acide (AGP), mais l'albumine et les lipoprotéines contribuent également dans une certaine mesure. La fraction libre du fentanyl augmente avec l'acidose.

Biotransformation : les voies métaboliques après l'administration nasale de PecFent® n'ont pas été caractérisées dans le cadre d'études cliniques. Le fentanyl est métabolisé dans le foie en norfentanyl par l'isoforme CYP3A4 du cytochrome. Le norfentanyl n'est pas pharmacologiquement actif dans les études menées chez l'animal. Il est éliminé à plus de 90 % par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Élimination : l'élimination du fentanyl après l'administration nasale de PecFent® n'a pas été caractérisée dans une étude d'équilibre de masse. Moins de 7 % de la dose administrée de fentanyl sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine et seulement environ 1 % est excrété sous forme inchangée dans les fèces. Les métabolites sont essentiellement excrétés dans l'urine, tandis que l'excrétion fécale est moins importante. La clairance plasmatique totale du fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 l/h.

Linéarité/non-linéarité : la proportionnalité à la dose a été démontrée pour la Cmax et l'ASC sur un éventail de doses de 100 microgrammes à 800 microgrammes. L'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique de PecFent® n'a pas été étudié.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité sur le développement embryofœtal menées chez le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucune malformation ou modification du développement induite par le produit lorsque celui-ci est administré durant l'organogenèse.

Dans une étude sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire chez le rat, un effet transmis par les mâles a été observé à forte dose (300 mcg/kg/jour, SC) concordant avec les effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.

Dans les études sur le développement pré- et post-natal chez le rat, le taux de survie de la progéniture a été significativement diminué à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. D'autres résultats observés chez la progéniture de la génération F1 avec des doses maternelles toxiques consistaient en un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, des réflexes et du comportement. Ces effets pourraient être aussi bien indirects et imputables à une carence en soins maternels et /ou à une diminution du taux de lactation que la résultante d'un effet direct du fentanyl sur la progéniture.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines ; étude de cancérogenèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse des coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Pectine (E440), mannitol (E421), alcool phényléthylrique, parahydroxybenzoate de propyle (E216), saccharose, acide chlorhydrique (0,36 %) ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon de 2 pulvérisations : 18 mois. Après amorçage, utiliser dans les 5 jours.

Flacon de 8 pulvérisations : 3 ans. Après ouverture : 60 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant, à l'abri de la lumière.

Toujours conserver le flacon, même vide, dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre transparent de type I) muni d'une pompe doseuse avec compteur de doses sonore et capuchon de protection (capuchon blanc uni pour le flacon de 2 pulvérisations et capuchon transparent pour le flacon de 8 pulvérisations).

Dans chaque cas, le produit est conditionné dans un emballage extérieur avec sécurité enfant formant coque.

Les flacons contiennent : 0,95 ml permettant l'administration de 2 pulvérisations à pleine dose ou 1,55 ml, permettant l'administration de 8 pulvérisations à pleine dose.

Les flacons dans leur emballage extérieur avec sécurité enfant sont fournis en boîtes contenant :

Pour le flacon de 2 pulvérisations : 1 flacon.

Pour le flacon de 8 pulvérisations : 1, 4 ou 12 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les flacons de PecFent® partiellement utilisés peuvent contenir une quantité de médicament suffisante pour nuire à un enfant ou mettre sa vie en danger.

Même s'il reste peu ou pas de médicament dans le flacon de PecFent®, celui-ci doit être éliminé correctement, comme suit :

- Les patients et les aidants doivent être avertis que tous les flacons de PecFent® utilisés, partiellement utilisés et non utilisés doivent être éliminés correctement. Les patients doivent recevoir des instructions à cet égard.
-
- S'il reste dans le flacon des doses thérapeutiques non destinées à être utilisées, le patient doit les expulser comme suit :
-

Flacon de 2 pulvérisations :

- En dirigeant le pulvérisateur loin de lui (et loin d'autres personnes) et en expulsant la solution pour pulvérisation restante jusqu'à ce que le chiffre rouge « 2 » s'affiche sur le compteur de doses et qu'il ne reste plus de pulvérisations thérapeutiques à pleine dose délivrables par le flacon.
-
- Une fois le compteur passé à « 2 », le patient doit continuer à presser quatre fois au total sur les ailettes repose doigts (une légère résistance sera ressentie) afin d'expulser tout le médicament résiduel du flacon.
-
- Lorsque les 2 pulvérisations thérapeutiques auront été émises, le patient n'entendra pas de clic et le compteur n'avancera pas au delà de « 2 » ; les autres pulvérisations ne seront pas des pulvérisations à pleine dose et **ne devront pas** être utilisées dans un but thérapeutique.
-

Flacon de 8 pulvérisations :

- En dirigeant le pulvérisateur loin de lui (et loin d'autres personnes) et en expulsant la solution pour pulvérisation restante jusqu'à ce que le chiffre « 8 » s'affiche sur le compteur de doses et qu'il ne reste plus de pulvérisations thérapeutiques à pleine dose délivrables par le flacon.
-
- Une fois le compteur passé à « 8 », le patient doit continuer à presser quatre fois au total sur les ailettes repose doigts (une légère résistance sera ressentie) afin d'expulser tout le médicament résiduel du flacon.
-
- Lorsque les 8 pulvérisations thérapeutiques auront été émises, le patient n'entendra pas de clic et le compteur n'avancera pas au delà de « 8 » ; les autres pulvérisations ne seront pas des pulvérisations à pleine dose et **ne devront pas** être utilisées dans un but thérapeutique.
-

Aussitôt que l'utilisation de PecFent® n'est plus nécessaire, tous les flacons utilisés ou non utilisés doivent être systématiquement remis dans leur emballage extérieur avec sécurité enfant et jetés, conformément à la réglementation en vigueur, ou rapportés à la pharmacie.

7. TITULAIRE/EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire :

Kyowa Kirin Holdings B.V – Bloemlaan 2 – 2132 NP Hoofddorp – Pays-Bas

Exploitant :

Kyowa Kirin Pharma - 20-26 boulevard du Parc - 92200 Neuilly-sur-Seine

Tél. : +(33) 1 55 39 14 30

Fax : +(33) 1 55 39 14 31

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PecFent 100 : CIP 34009 300 696 5 3, Boîte de 1 flacon de 2 pulvérisations

PecFent 100 : CIP 34009 496 663 3 1, Boîte de 1 flacon de 8 pulvérisations

PecFent 400 : CIP 34009 496 666 2 1, Boîte de 1 flacon de 8 pulvérisations

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

31/08/2010 - 17/07/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Stupéfiants. Prescription limitée à 28 jours. Délivrance limitée à 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois ». Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

8 pulvérisations : Prix public TTC: 51,43€. Remb. Séc. Soc. 65% - Agréé Coll.

2 pulvérisations : Agréé Coll.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

PEC MOC 08-18

NOTES



A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

NOTES



A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

NOTES



A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

NOTES



A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

NOTES



A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

Contacts

Pour toute demande d'information médicale relative à nos spécialités, merci de contacter le département Affaires Médicales de Kyowa Kirin Pharma à l'adresse e-mail suivante :
infomedfr@kyowakirin.com

KYOWA KIRIN

KYOWA KIRIN PHARMA

20-26 boulevard de Parc
92200 NEUILLY-SUR-SEINE

Tél. : +33 (0)1 55 39 14 30 - Fax : +33 (0)1 55 39 14 31