

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BREAKYL, 200 mikrogramów, lamelki podpoliczkowe
BREAKYL, 400 mikrogramów, lamelki podpoliczkowe
BREAKYL, 600 mikrogramów, lamelki podpoliczkowe
BREAKYL, 800 mikrogramów, lamelki podpoliczkowe
BREAKYL, 1200 mikrogramów, lamelki podpoliczkowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Breakyl 200 mikrogramów lamelki podpoliczkowe
Jedna lamelka podpoliczkowa zawiera: 200 mikrogramów fentanylu (w postaci fentanylu cytrynianu),

Breakyl 400 mikrogramów lamelki podpoliczkowe
Jedna lamelka podpoliczkowa zawiera: 400 mikrogramów fentanylu (w postaci fentanylu cytrynianu),

Breakyl 600 mikrogramów lamelki podpoliczkowe
Jedna lamelka podpoliczkowa zawiera: 600 mikrogramów fentanylu (w postaci fentanylu cytrynianu),

Breakyl 800 mikrogramów lamelki podpoliczkowe
Jedna lamelka podpoliczkowa zawiera: 800 mikrogramów fentanylu (w postaci fentanylu cytrynianu),

Breakyl 1200 mikrogramów lamelki podpoliczkowe
Jedna lamelka podpoliczkowa zawiera: 1200 mikrogramów fentanylu (w postaci fentanylu cytrynianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

| Breakyl, dawka (mikrogram) | 200 | 400 | 600 | 800 | 1200 |
|--|------|------|------|------|------|
| Substancje pomocnicze | | | | | |
| glikol propylenowy (E 1520) (mg) | 0,17 | 0,35 | 0,52 | 0,70 | 1,04 |
| sodu benzoosan (E 211) (mg) | 0,11 | 0,23 | 0,34 | 0,46 | 0,69 |
| metylu parahydroksybenzoosan (E 218) (mg) | 0,12 | 0,24 | 0,36 | 0,48 | 0,71 |
| propylu parahydroksybenzoosan (E 216) (mg) | 0,03 | 0,06 | 0,09 | 0,12 | 0,18 |

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Lamelka podpoliczkowa

Breakyl to rozpuszczalna w wodzie, prostokątna, płaska, elastyczna lamelka podpoliczkowa z jedną stroną różową, a drugą białą, zaprojektowana tak, aby dostarczać fentanyl bezpośrednio do krwiobiegu. Strona różowa zawiera substancję czynną, fentanyl. Strona biała minimalizuje uwalnianie fentanylu do śliny w celu uniknięcia połknięcia substancji czynnej.

Następujące szablony przedstawiają wielkości dostępnych mocy Breakyl:

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
|  |  |  |  |  |
| 200 | 400 | 600 | 800 | 1200 |
| mikrogramów 0,78 cm ² | mikrogramów 1,56 cm ² | mikrogramów 2,34 cm ² | mikrogramów 3,11 cm ² | mikrogramów 4,67 cm ² |

(W wersji elektronicznej wymiary prawdopodobnie nieprawidłowe.)

Każda lamelka podpoliczkowa jest oddzielnie zapakowana w saszetkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Breakyl jest wskazany w leczeniu bólu przebijającego (ang. breakthrough pain – BTP) u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, u których stosowana jest już terapia podtrzymująca opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym.

Ból przebijający jest przemijającym zaostrzeniem bólu, które występuje na tle bólu przewlekłego poza tym opanowanego.

Pacjenci stosujący terapię podtrzymującą opioidami to ci, którzy przyjmują co najmniej 60 mg morfiny doustnie na dobę, co najmniej 25 mikrogramów fentanylu przezskórnie na godzinę, co najmniej 30 mg oksykodonu na dobę, co najmniej 8 mg hydromorfonu doustnie na dobę lub równoważną dawkę przeciwbólową innego opioidu przez tydzień lub dłużej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać i podtrzymywać zgodnie z zaleceniami lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową. W celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów oraz ustalenia skutecznej dawki, niezbędne jest ściśle obserwowanie pacjentów w trakcie procesu dobierania dawki przez fachowych pracowników opieki medycznej.

Ponieważ skutecznej dawki produktu leczniczego Breakyl w przypadku nowotworowego bólu przebijającego nie można ustalić na podstawie dobowej dawki podtrzymującej opioidów lub innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu nowotworowego bólu przebijającego, musi być ustalana poprzez dobieranie dawki.

Dobieranie dawki

Zanim pacjenci rozpoczną dobieranie dawki produktu leczniczego Breakyl, wymagane jest opanowanie bólu przewlekłego poprzez zastosowanie podtrzymującej terapii opioidowej. W przypadku pacjentów, u których występują więcej niż cztery epizody bólu przebijającego na dobę, przed rozpoczęciem procesu dobierania dawki produktu leczniczego Breakyl należy rozważyć zwiększenie dawki podtrzymującej leku opioidowego.

Dobieranie dawki u pacjentów, u których zmienia się leczenie z terapii innymi produktami leczniczymi zawierającymi fentanyl

Ze względu na różne profile absorpcji, zmiana terapii nie może być dokonana w stosunku 1:1. Jeśli zmiana leczenia następuje z terapii innym doustnym produktem leczniczym zawierającym

cytrynian fentanylu, wymagane jest niezależne dobranie dawki produktu leczniczego Breakyl, ponieważ biodostępność produktów leczniczych różni się znacząco (patrz schemat w punkcie 5.2).

Dawka początkowa:

Dawka początkowa produktu leczniczego Breakyl powinna wynosić 200 mikrogramów, a w razie potrzeby można ją zwiększać w zakresie dostępnych mocy produktu leczniczego (200, 400, 600, 800, 1200 mikrogramów). Proces dobierania dawki powinien być dokładnie monitorowany do czasu, aż osiągnie się dawkę zapewniającą odpowiedni efekt przeciwbólowy przy akceptowalnych działaniach niepożądanych po przyjęciu pojedynczej dawki w epizodzie bólu przebijającego. Taka dawka określana jest jako dawka skuteczna. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami Breakyl powinien wynosić co najmniej 4 godziny.

W celu dobierania dawki dostępne są dwa warianty produktu leczniczego Breakyl:

Breakyl Start, zawierający po jednej lamelce podpoliczkowej o mocy 200, 400, 600 i 800 mikrogramów

oraz

Breakyl 200 mikrogramów, lamelki podpoliczkowe.

Podczas stosowania produktu leczniczego Breakyl 200 mikrogramów, większe dawki można osiągnąć przez stosowanie połączenia lamelek o mocy 200 mikrogramów równocześnie:

1 lamelka podpoliczkowa Breakyl 200 odpowiada dawce 200 mikrogramów

2 lamelki podpoliczkowe Breakyl 200 odpowiadają dawce 400 mikrogramów

3 lamelki podpoliczkowe Breakyl 200 odpowiadają dawce 600 mikrogramów

4 lamelki podpoliczkowe Breakyl 200 odpowiadają dawce 800 mikrogramów.

W przypadku, gdy dawka Breakyl Start o największej mocy (800 mikrogramów) lub połączenie 4 lamelek podpoliczkowych Breakyl 200 mikrogramów równocześnie (800 mikrogramów) jest niewystarczające w usuwaniu bólu, może być wskazane zastosowanie produktu leczniczego Breakyl 1200 mikrogramów. Jest to największa dostępna moc produktu leczniczego Breakyl.

Jeśli po podaniu określonej dawki *nastąpi* odpowiednie ustąpienie bólu, kolejne epizody bólu przebijającego należy leczyć, stosując ustaloną dawkę produktu leczniczego Breakyl.

Jeżeli odpowiednie ustąpienie bólu *nie nastąpi* w ciągu 30 minut od zastosowania określonej dawki produktu leczniczego Breakyl, a pacjent dobrze ją toleruje, należy podczas kolejnego epizodu bólu przebijającego zastosować następną większą dawkę produktu leczniczego Breakyl.

Jeżeli odpowiednie ustąpienie bólu *nie nastąpi* w ciągu 30 minut od zastosowania dawki produktu leczniczego o najwyższej dostępnej mocy (1200 mikrogramów), pacjent powinien przedyskutować z lekarzem prowadzącym możliwości leczenia. Podczas dobierania dawki możliwe jest łączne stosowanie lamelek podpoliczkowych w małych dawkach w celu uzyskania kolejno większych dawek. Nie oceniono łącznego stosowania dawek przekraczających 1200 mikrogramów w badaniach z grupą kontrolną.

Jeżeli podczas epizodu bólu przebijającego *nie uzyska* się ustąpienia bólu w ciągu 30 minut od zastosowania dawki produktu leczniczego Breakyl, pacjent może zastosować lek doraźny, jeżeli lekarz zalecił taki sposób postępowania. Jednak nie powinno się stosować doraźnie opioidów, jeśli po zastosowaniu produktu leczniczego Breakyl odnotowano jakiegokolwiek niemożliwe do przyjęcia działania niepożądane lub objawy toksyczności opioidów.

Dobieranie dawki – szczegóły w tekście powyżej

Breakyl jest dostępny w pięciu mocach;
200, 400, 600, 800 i 1200 mikrogramów

Start ⇒ Dawka początkowa to 200 mikrogramów



Dobierać dawkę wzrastająco, stosując następną większą dawkę produktu leczniczego Breakyl aż osiągnie się dawkę, która zapewni pacjentowi odpowiedni efekt przeciwbólowy przy akceptowalnych działaniach niepożądanych



Tak

Jeżeli zostanie osiągnięte odpowiednie ustąpienie bólu, należy leczyć następne epizody bólu przebijającego ustaloną dawką produktu leczniczego.

Nie

Jeżeli odpowiednie ustąpienie bólu nie nastąpi w ciągu 30 minut po podaniu, a pacjent toleruje lek, do leczenia następnego epizodu bólu przebijającego należy użyć następną większą dawkę produktu leczniczego Breakyl.

Odstęp pomiędzy dawkami produktu leczniczego Breakyl powinien wynosić przynajmniej 4 godziny. Jeżeli podczas epizodu bólu przebijającego w ciągu 30 minut nie uzyska się odpowiedniego ustąpienia bólu, pacjent może zastosować lek doraźny, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Leczenie podtrzymujące

Po ustaleniu dawki skutecznej stosowanie produktu leczniczego Breakyl powinno ograniczać się do czterech lub mniejszej liczby epizodów bólu przebijającego na dobę, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić przynajmniej 4 godziny. Breakyl powinien być stosowany tylko raz podczas jednego epizodu bólu.

Ponowne dobieranie dawki

U niektórych pacjentów może być wymagane ponowne dobieranie dawkowania albo produktu leczniczego Breakyl, albo podtrzymującego (całodobowego) opioidowego leku przeciwbólowego w celu dalszego zapewnienia odpowiedniego usuwania bólu przebijającego. Należy rozważyć zwiększenie dawki całodobowego opioidu stosowanego w bólu przewlekłym u pacjentów, u których występują więcej niż cztery epizody bólu przebijającego na dobę przez okres dłuższy niż cztery kolejne dni. W razie zwiększenia dawki długo działającego opioidu, dawka produktu leczniczego Breakyl może wymagać zrewidowania. Niezbędne jest monitorowanie przez lekarza każdego ponownego dobierania dawki każdego leku przeciwbólowego.

W przypadku braku odpowiedniej kontroli bólu należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i postępu choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia

Leczenie produktem Breakyl należy natychmiast przerwać, jeżeli u pacjenta nie występują już epizody bólu przebijającego. Leczenie utrzymującego się bólu innego pochodzenia należy kontynuować zgodnie z zaleceniami. Jeżeli konieczne jest przerwanie leczenia wszystkimi opioidami, pacjent musi być ściśle kontrolowany przez lekarza w celu zarządzania ryzykiem wystąpienia nagłych objawów efektu odstawienia.

Sposób podawania

Pacjent powinien:

- otworzyć opakowanie produktu leczniczego Breakyl, saszetkę, bezpośrednio przed użyciem, zgodnie z instrukcją zamieszczoną na saszetce
- zwilżyć językiem wewnętrzną stronę policzka lub przepłukać jamę ustną wodą w celu zwilżenia powierzchni, na której umieszczony zostanie produkt leczniczy Breakyl
- wziąć suchą dłońią lamelkę Breakyl pomiędzy palec wskazujący a kciuk, różową stroną zwróconą w kierunku kciuka
- umieścić lamelkę podpoliczkową Breakyl wewnątrz jamy ustnej tak, aby różowa strona gładko przylegała do wewnętrznej powierzchni policzka
- przycisnąć i przytrzymać w miejscu nałożenia przez minimum 5 sekund, aż produkt leczniczy mocno przylgnie; powinna być widoczna biała strona.

(Komentarz: dodatkowy punkt odnoszący się wyłącznie do lamelek podpoliczkowych Breakyl 200 mikrogramów:)

- podczas aplikacji więcej niż jednej lamelki Breakyl jednocześnie, pacjent powinien upewnić się, że każda lamelka dokładnie przylega do błony śluzowej. Aby uniknąć zachodzenia na siebie lamelek, można je umieścić na śluzówce prawego i lewego policzka.

Po tym czasie lamelka podpoliczkowa Breakyl powinna pozostać na swoim miejscu. Po upływie 5 minut można przyjmować płyny.

Lamelka podpoliczkowa Breakyl zazwyczaj rozpuszcza się całkowicie w ciągu 15–30 minut po podaniu. W pojedynczych przypadkach całkowite rozpuszczenie produktu leczniczego może zająć po czasie dłuższym niż 30 minut, jednak nie wpływa to na wchłanianie fentanylu. Pacjent powinien zostać poinstruowany, że nie należy zmieniać położenia produktu leczniczego za pomocą języka lub palca(-ów) oraz że nie należy spożywać pokarmów do czasu rozpuszczenia produktu leczniczego.

Żucie i połknięcie lamelki podpoliczkowej Breakyl może skutkować mniejszym maksymalnym stężeniem i biodostępnością fentanylu niż wtedy, gdy stosowana jest zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Breakyl u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Wykazano, że pacjenci w podeszłym wieku są bardziej wrażliwi na działanie fentanylu po podaniu dożylnym w porównaniu do populacji młodszych pacjentów. Wydalanie fentanylu u pacjentów w podeszłym wieku przebiega wolniej, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji jest dłuższy, co może prowadzić do kumulacji substancji czynnej w organizmie i zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Z tego względu proces dobierania dawki produktu leczniczego powinien być przeprowadzony ze szczególną ostrożnością. Jednak w badaniach klinicznych nie wykazano różnicy średniej dobranej dawki produktu leczniczego Breakyl u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami poniżej 65 lat.

Stosowanie u szczególnych grup pacjentów

Należy zachować szczególną ostrożność podczas dobierania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Należy dokładnie monitorować pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej pierwszego stopnia i rozważyć dobranie dawki. Nie zbadano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu

lecniczego Breakyl u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej cięższym niż pierwszego stopnia.

Nie należy stosować lamelki podpoliczkowej, jeśli saszetka była uszkodzona przed otwarciem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na fentanyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub stosowanie w ciągu 2 tygodni po przerwaniu leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).

Ciężka depresja oddechowa lub ciężkie obturacyjne schorzenia płuc.

Stosowanie u pacjentów niestosujących leczenia podtrzymującego opioidami (patrz punkt 4.1), ze względu na zwiększone ryzyko depresji oddechowej.

Leczenie ostrego bólu innego niż ból przebijający.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinstruować pacjentów i ich opiekunów, że produkt leczniczy Breakyl zawiera substancję czynną w ilości, która może być śmiertelna dla dziecka i dlatego powinien być stale przechowywany w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci oraz osób nie będących pacjentami.

W celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów oraz określenia dawki skutecznej, niezbędne jest ściśle monitorowanie pacjentów przez lekarza podczas procesu doboru dawki.

Ważne jest, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Breakyl ustabilizowane zostało leczenie długo działającymi opioidami, stosowanymi w leczeniu bólu przewlekłego.

Depresja oddechowa

Istnieje ryzyko klinicznie znaczącej depresji oddechowej, związanej ze stosowaniem fentanylu. Należy zachować szczególną ostrożność w procesie dobierania dawki u pacjentów z niezbyt ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi schorzeniami predysponującymi do depresji oddechowej, ponieważ nawet dawki lecznicze produktu leczniczego Breakyl mogą osłabiać odruch oddechowy, aż do niewydolności oddechowej.

Zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Produkt leczniczy Breakyl należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów szczególnie wrażliwych na wewnątrzczaszkowe efekty zatrzymania CO₂, takie jak te, które powodują podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe lub zaburzenia świadomości. Opioidy mogą zaciemniać stan kliniczny pacjenta z urazem głowy i powinny być stosowane jedynie w przypadku, gdy istnieją ku temu podstawy kliniczne.

Choroby serca

Fentanyl może powodować bradykardię. U pacjentów z uprzednimi lub zdiagnozowanymi wcześniej bradyarytmiami fentanyl powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z hipowolemią i niedociśnieniem.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Produkt leczniczy Breakyl powinien być również ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego. Wykazano jednak, że po podaniu dożylnym u pacjentów z chorobą wątroby i nerek klirens fentanylu uległ zmianie z powodu zmian w klirensie

metabolicznym i białkach osocza. Po podaniu produktu leczniczego Breakyl zaburzona czynność wątroby lub nerek może zarówno zwiększyć biodostępność fentanylu, jak i zmniejszyć jego klirens układowy, co prowadzić może do nasilenia i wydłużenia działania opioidów. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność w procesie dobierania dawki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą wątroby lub nerek.

Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu Breakyl z lekami wpływającymi na serotoninerгіczne układy neuroprzebieznikowe.

Potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z lekami serotoninerгіcznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyту zwrotnego serotoninу (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwyту serotoninу i noradrenaliny (SNRI), i z lekami, które zaburzają metabolizm serotoninу (w tym inhibitorami monoaminooksydazy [IMAO]). Może to wystąpić przy zalecanych dawkach.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksję, zaburzenia koordynacji, sztywność), i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunkę).

W razie podejrzenia zespołu serotoninowego należy przerwać leczenie produktem Breakyl.

Ryzyko jednoczesnego stosowania leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Breakyl i leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków może skutkować uspokojeniem, depresją oddechową, śpiączką i zgonem. Z powodu takiego ryzyka jednoczesne stosowanie z lekami uspokajającymi powinno być zastrzeżone tylko dla pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe.

W przypadku podjęcia decyzji o stosowaniu produktu Breakyl z lekami uspokajającymi, należy stosować najniższą skuteczną dawkę i okres leczenia powinien być tak krótki jak to możliwe. Pacjenta należy dokładnie obserwować w zakresie objawów zaburzeń oddechowych i uspokojenia.

W związku z tym zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia powyższych objawów (patrz punkt 4.5).

Tolerancja, uzależnienie

Po wielokrotnych podaniach opioidów, takich jak fentanyl, może wystąpić tolerancja oraz psychiczne i (lub) fizyczne uzależnienie. Znane są przypadki jatrogennego uzależnienia w wyniku leczniczego stosowania opioidów.

Hiperalghezja

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, w razie niewystarczającej kontroli bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę fentanylu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalghezji wywołanej opioidem. Wskazane może być zmniejszenie dawki fentanylu, przerwanie stosowania fentanylu lub weryfikacja metody leczenia.

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

Breakyl zawiera sodu benzoosan, metylu parahydroksybenzoosan, propylu parahydroksybenzoosan oraz glikol propylenowy. Sodu benzoosan może powodować łagodne podrażnienia skóry, oczu i błon śluzowych. Metylu parahydroksybenzoosan i propylu parahydroksybenzoosan mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Glikol propylenowy może powodować podrażnienie skóry. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w lamelce podpoliczkowej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Należy dokładnie monitorować pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej pierwszego stopnia i można rozważyć dobieranie dawki. Nie zbadano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

produktu leczniczego Breakyl u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej cięższym niż pierwszego stopnia (patrz punkt 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować produktu leczniczego Breakyl u pacjentów przyjmujących obecnie lub w ciągu ostatnich 14 dni inhibitory monoaminooksydazy (MAO), ponieważ zgłaszano ciężkie i nieprzewidywalne nasilenie działania opioidów przeciwbólowych przez inhibitory MAO podane jednocześnie z opioidami (patrz punkt 4.3).

Leki serotoninerdyczne

Jednoczesne podawanie fentanylu z lekiem serotoninerdycznym, takim jak selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitor monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.3), może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, który potencjalnie zagraża życiu.

Fentanyl jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 w wątrobie i błonie śluzowej jelit (patrz punkt 5.2). Inhibitory CYP3A4, takie jak:

- antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna)
- azole przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, flukonazol)
- niektóre inhibitory proteazy (np. rytonawir, indinawir, nelfinawir, sakwinawir)
- blokery kanału wapniowego (np. diltiazem lub werapamil)
- leki przeciwwymiotne (np. aprepitant lub dronabinol)
- leki przeciwdepresyjne (np. fluoksetyna)
- leki stosowane w nadkwaśności (np. cymetydyna)

mogą zwiększać biodostępność połkniętego fentanylu oraz zmniejszać jego klirens układowy, co z kolei może nasilać i wydłużać działanie opioidów oraz spowodować potencjalnie śmiertelną depresję oddechową. Podobne efekty mogą występować po spożyciu soku grejpfrutowego, który również jest inhibitorem CYP3A4. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania fentanylu równocześnie z inhibitorami CYP3A4. Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Breakyl, którzy jednocześnie rozpoczynają leczenie inhibitorami CYP3A4 lub zwiększają ich dawkę, powinni być przez dłuższy czas dokładnie monitorowani, czy nie występują u nich objawy toksyczności opioidowej.

Równoczesne stosowanie produktu leczniczego Breakyl z silnymi induktorami CYP3A4, jak np.:

- barbiturany i inne leki uspokajające (np. fenobarbital)
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, okskarbamazepina)
- niektóre leki przeciwirusowe (np. efawirens, newirapina)
- leki przeciwzapalne lub immunosupresyjne (np. glikokortykosteroidy)
- leki przeciwcukrzycowe (np. pioglitazon)
- antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy (np. ryfabutyna, ryfampicyna)
- substancje psychotropowe (np. modafinil)
- leki przeciwdepresyjne (np. ziele dziurawca)

może powodować zmniejszenie stężenia fentanylu w osoczu, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Breakyl. Należy monitorować pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Breakyl, którzy przerywają leczenie induktorami CYP3A4 lub zmniejszają ich dawkę, czy nie występują u nich objawy jego nasilonej aktywności lub toksyczności, a dawka produktu leczniczego Breakyl powinna być odpowiednio dobrana.

Leki uspokajające takie jak beznodiazepiny lub podobne leki i inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy

Z powodu addytywnego wpływu depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi takimi jak benzodiazepiny lub podobnymi lekami, zwiększa ryzyko wystąpienia uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu. Dawka i okres jednoczesnego leczenia powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Równoczesne stosowanie innych środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym innych opioidów, środków sedatywnych lub nasennych, leków stosowanych w znieczuleniu ogólnym, pochodnych fenotiazyny, trankwilizerów, leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym i alkoholu, może powodować addytywne efekty depresyjne.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania częściowych agonistów/antagonistów receptorów opioidowych (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny). Mają one duże powinowactwo do receptorów opioidowych i stosunkowo małą naturalną aktywność, w związku z czym częściowo osłabiają przeciwbólowe działanie fentanylu i mogą wywoływać objawy odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

W następstwie długotrwałego leczenia fentanyl może spowodować wystąpienie objawów z odstawienia u noworodków. Nie zaleca się stosowania fentanylu podczas porodu (w tym cesarskiego cięcia), ponieważ przenika przez łożysko i może spowodować depresję oddechową u płodu. Jeśli podawany jest produkt leczniczy Breakyl, antidotum dla dziecka powinno być łatwo dostępne.

Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka matki i może mieć działanie uspokajające oraz spowodować depresję oddechową u dziecka karmionego piersią. Fentanyl nie powinien być stosowany przez kobiety karmiące piersią i nie należy wznawiać karmienia piersią przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu fentanylu.

Płodność

Brak dostępnych danych o wpływie na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach płodność samców i samic była upośledzona przy zastosowaniu dawek o działaniu uspokajającym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą jednak upośledzać sprawność psychiczną i (lub) fizyczną, wymaganą do wykonywania zadań potencjalnie niebezpiecznych (np. prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn). Pacjenci powinni być pouczeni, by nie prowadzić pojazdów lub nie obsługiwać maszyn, jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Breakyl będą odczuwać senność, zawroty głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Breakyl może powodować typowe dla opioidów działania niepożądane. Często w trakcie stosowania produktu leczniczego działania te ustępują lub zmniejsza się ich intensywność, ponieważ dla każdego pacjenta dobiera się najbardziej odpowiednią dawkę. Najpoważniejsze działania niepożądane związane ze stosowaniem opioidów, w tym produktu leczniczego Breakyl, to depresja oddechowa (potencjalnie prowadząca do zatrzymania oddechu), depresja krążeniowa, niedociśnienie i wstrząs. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem ich wystąpienia.

Ponieważ badania kliniczne produktu leczniczego Breakyl miały na celu dokonanie oceny bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu bólu przebijającego w chorobie nowotworowej, do leczenia bólu przewlekłego wszyscy pacjenci stosowali równocześnie leki opioidowe, takie jak morfina o przedłużonym uwalnianiu, oksykodon o przedłużonym uwalnianiu lub fentanyl w postaci transdermalnej. Z tego względu nie jest możliwe definitywne oddzielenie efektów działania samego produktu leczniczego Breakyl.

Dane dotyczące działań niepożądanych z jednej strony przedstawiono na podstawie aktualnego doświadczenia ze stosowania produktu leczniczego Breakyl w leczeniu bólu przebijającego z równocześnie stosowanymi opioidami w leczeniu bólu przewlekłego. Z drugiej strony, wymienione poniżej bardzo rzadko występujące działania niepożądane, mimo iż były uprzednio związane z fentanylem, do tej pory nie były obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Breakyl. Nie podejmowano prób, mających na celu skorygowanie równocześnie stosowanych terapii innymi opioidami, czasu trwania leczenia produktem leczniczym Breakyl, czy też objawów choroby nowotworowej.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nudności, senność oraz zawroty głowy.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych opiera się na następujących częstościach występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane uważane za co najmniej możliwie związane z leczeniem są następujące:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Często | Niezbyt często | Bardzo rzadko, lub częstość nieznana [#] |
|--|--|--|---|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | anoreksja | |
| Zaburzenia psychiczne | stan splątania | lęk, omamy, urojenia, nietypowe sny, nerwowość, bezsenność, niepokój | zaburzenia myślenia, depersonalizacja, depresja, zmienność nastroju, euforia, uzależnienie od leków (lekomania), nadużywanie leków, majaczenie (delirium) |
| Zaburzenia układu nerwowego | senność, zawroty głowy, ból głowy, uspokojenie | zaburzenia smaku, letarg, amnezja, zaburzenia zdolności poznawczych | drgawki kloniczne, parestezje (w tym przeczulica/parestezja okołoustna), zaburzenia chodu/brak koordynacji ruchów, drgawki |
| Zaburzenia oka | zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, podwójne widzenie) | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | uderzenia gorąca | rozszerzenie naczyń |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | depresja oddechowa, przekrwienie zatok | duszność |
| Zaburzenia żołądka i jelit | nudności, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej | biegunka, zapalenie jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, niestrawność, owrzodzenie ust, ból jamy ustnej, ból przy przełykaniu | ból brzucha, wzdęcia, powiększenie brzucha |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | świąd | nadmierne pocenie się, skłonność do siniaków | wysypka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | drżenie mięśni, ból stawów, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, ból szczęki | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | nietrzymanie moczu | zatrzymanie moczu |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | | | zespół z odstawienia leku u noworodków |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | zmęczenie | osłabienie, dreszcze, gorączka, pragnienie | złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, zespół odstawienia* |
| Badania diagnostyczne | | podwyższone ciśnienie krwi | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | przypadkowe urazy (np. upadki) | |
| # Częstość nieznana: tylko zespół odstawienia* | | | |
| *objawy odstawienia opiatów takie jak nudności, wymioty, biegunka, niepokój, dreszcze, drżenie oraz potliwość zaobserwowano po podaniu fentanylu przez błonę śluzową | | | |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. 22 49 21 301, faks 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Należy spodziewać się, że objawy przedawkowania lub toksyczności produktu leczniczego Breakyl są podobne do objawów przedawkowania fentanylu podawanego dożylnie i innych opioidów oraz że stanowią one rozszerzenie działania farmakologicznego produktu leczniczego, a najpoważniejszym i najbardziej znaczącym z nich jest depresja oddechowa. Inne możliwe objawy to: głębokie uspokojenie, śpiączka, bradykardia, niedociśnienie tętnicze, hipotermia, zmniejszenie napięcia mięśniowego, ataksja, drgawki i zwężenie źrenic.

Leczenie

W leczeniu depresji oddechowej należy natychmiast zastosować środki zaradcze. Polegają one na usunięciu jakiegokolwiek lamelki podpoliczkowej Breakyl, jeśli wciąż znajduje się ona w jamie ustnej, fizycznej i werbalnej stymulacji pacjenta, ocenie stanu świadomości, i stanu wentylacji i krążenia. Jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna, należy zapewnić drożność dróg oddechowych pacjenta (jeśli konieczne założyć rurkę ustno-gardłową lub dotchawiczą), podawać tlen oraz w razie konieczności wspomagać lub kontrolować oddychanie.

Należy uzyskać dostęp żylny i można zastosować nalokson lub inny produkt leczniczy będący antagonistą opioidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Czas trwania depresji oddechowej po przedawkowaniu może być dłuższy niż efekt działania antagonisty opioidów (np. okres półtrwania naloksonu wynosi od 30 do 81 minut) i konieczne może być powtórne podanie lub ciągły wlew naloksonu lub innego antagonisty. Odwrócenie działania narkotycznego produktu może spowodować nawrót ostrego bólu oraz wyrzut amin katecholowych. U pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące opioidami, zastosowanie naloksonu lub innych antagonistów opioidów jest związane z ryzykiem rozwoju ostrego zespołu odstawienia.

Należy utrzymywać odpowiednią temperaturę ciała oraz ilość dostarczanych płynów.

W przypadku wystąpienia ciężkiego lub przewlekłego niedociśnienia tętniczego, należy wziąć pod uwagę ryzyko hipowolemii, która wymaga zapewnienia odpowiedniego pozajelitowego podawania płynów.

Jeśli wystąpi sztywność mięśni, należy zastosować dodatkowo w ostateczności środek hamujący przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; opioidy, pochodne fenylopiperydyny
kod ATC: N02AB03

Fentanyl, czysty agonista opioidowy, działa głównie w wyniku interakcji z receptorami opioidowymi typu μ , umiejscowionymi w mózgu, rdzeniu kręgowym i mięśniach gładkich. Działanie terapeutyczne wykazuje głównie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Z punktu widzenia klinicznego najkorzystniejszym efektem farmakologicznym, wynikającym z interakcji fentanylu z receptorem μ , jest działanie analgetyczne.

U pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, otrzymujących stałą dawkę opioidów stosowanych regularnie w celu kontroli bólu przewlekłego, produkt leczniczy Breakyl znacznie zmniejsza intensywność bólu, określoną jako suma różnic natężenia bólu (ang. sum of pain intensity differences – SPID) w czasie 15, 30, 45, 60 minut po podaniu produktu leczniczego w porównaniu z placebo.

Przeciwbólowe działanie fentanylu związane jest ze stężeniem substancji czynnej we krwi, jeżeli uwzględni się opóźnienie związane z przejściem do lub poza OUN (okres półtrwania tego procesu wynosi 3–5 minut). U pacjentów, którzy nie przyjmowali dotąd opioidów, efekt przeciwbólowy następuje przy stężeniu fentanylu we krwi wynoszącym od 1 do 2 ng/ml, natomiast stężenie substancji we krwi wynoszące 10–20 ng/ml wywołałoby znieczulenie stosowane przy operacji oraz głęboką depresję oddechową.

Do listy wtórnych działań farmakologicznych należy dodać zwężenie źrenicy oka, wzrost napięcia mięśniowego oraz obniżenie kurczliwości mięśni gładkich przewodu pokarmowego, co powoduje wydłużenie czasu przejścia pokarmu przez przewód pokarmowy i w efekcie może być odpowiedzialne za wywoływanie zaparć przez opioidy.

Chociaż opioidy zwykle zwiększają napięcie mięśni gładkich dróg moczowych, efekt ogólny może być zmienny. W pewnych przypadkach mogą powodować nagłe parcie na mocz, natomiast w innych – trudności w oddawaniu moczu.

Wszyscy agoniści opioidów wykazujący powinowactwo do receptora μ , w tym fentanyl, wywołują zależną od dawki depresję oddechową. Ryzyko wystąpienia depresji oddechowej jest mniejsze u pacjentów stosujących przewlekłą terapię opioidową, u których rozwinęła się tolerancja na depresję oddechową i inne działania opioidów.

Opioidy mogą wpływać na oś podwzgórze-prysadka-nadnercza lub oś podwzgórze-prysadka-gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą wynikać z tych zmian hormonalnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne wprowadzenie

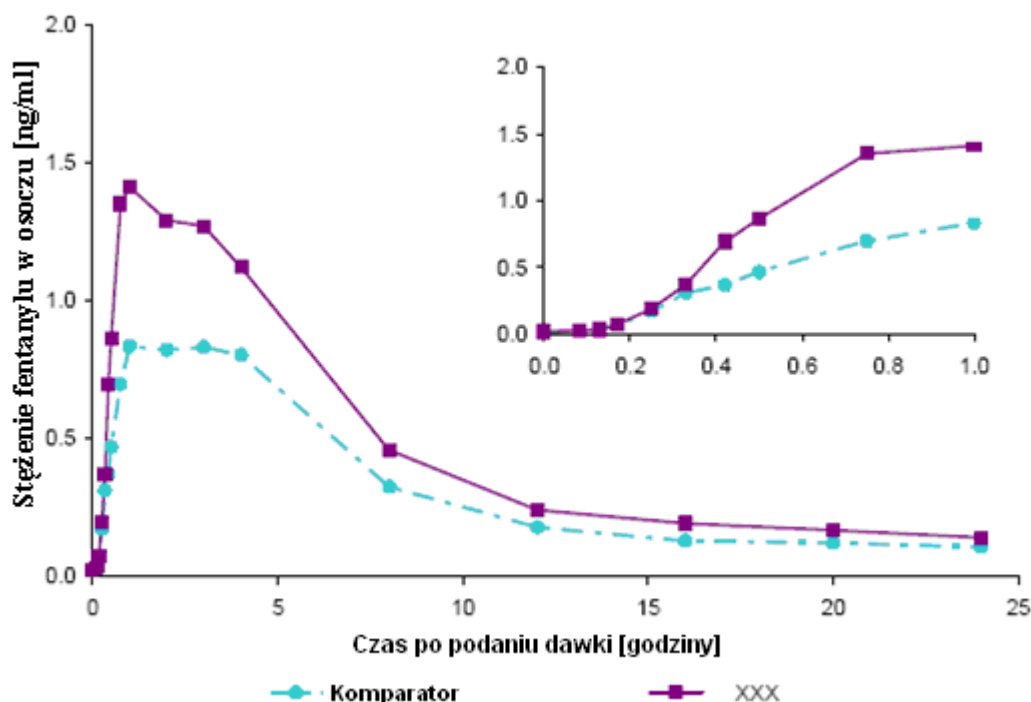
Fentanyl charakteryzuje się wysoką lipofilnością i może być bardzo szybko wchłaniany przez śluzówkę jamy ustnej, a wolniej z przewodu pokarmowego. Fentanyl ulega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę i metabolizmowi w jelitach, a metabolity nie wpływają na jego działanie terapeutyczne.

Wchłanianie

Badania farmakokinetyczne wykazały, iż produkt leczniczy Breakyl szybko wchłaniał się po podaniu na śluzówkę policzka, a bezwzględna biodostępność wynosiła 71%. Badania bezwzględnej biodostępności wykazały również podobną farmakokinetykę u dorosłych zdrowych ochotników obu płci (podgrupy 6 mężczyzn i 6 kobiet).

Profil wchłaniania fentanylu z produktu leczniczego Breakyl stanowi połączenie początkowego, szybkiego wchłaniania ze śluzówki policzka oraz bardziej wydłużonego w czasie wchłaniania połkniętego fentanylu z przewodu pokarmowego. Bazując na badaniach bezwzględnej biodostępności, około 51% całkowitej dawki produktu leczniczego Breakyl jest szybko wchłaniane przez błony śluzowe policzka i staje się dostępne układowo. Pozostałe 49% całkowitej dawki produktu leczniczego zostaje połknięte wraz ze śliną, a następnie jest powoli wchłaniane z przewodu pokarmowego. Około 1/3 połkniętej ilości (20% dawki całkowitej) pomija pierwsze przejście przez wątrobę i jelita i staje się dostępne układowo. W ten sposób całkowita biodostępność wynosząca 71% podzielona jest pomiędzy szybkie wchłanianie przez śluzówkę, a wolniejsze z przewodu pokarmowego. Żucie lub połknięcie dawki produktu leczniczego Breakyl może spowodować obniżenie maksymalnego stężenia i biodostępności fentanylu w porównaniu do sytuacji, gdy produkt leczniczy stosowany jest w zalecany sposób.

Wykazano proporcjonalność dawki w zakresie dostępnych mocy produktu leczniczego Breakyl (od 200 do 1200 mikrogramów). Po zastosowaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Breakyl (o mocy od 200 do 1200 mikrogramów), średnia wartość C_{max} zwykle waha się od 0,38 do 2,19 ng/ml (w zależności od dawki), natomiast T_{max} wynosi od 45 do 240 minut (mediana: 60 minut). Podanie produktu leczniczego Breakyl pacjentom w miejscu czynnego zapalenia błony śluzowej (pierwszego stopnia) u pacjentów z nowotworem związane było z obniżeniem wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$. Należy dokładnie monitorować pacjentów z zapaleniem błony śluzowej pierwszego stopnia i można rozważyć dobranie dawki. Nie zbadano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Breakyl u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej cięższym niż pierwszego stopnia.



Średnie stężenie fentanylu w surowicy w zależności od czasu (po 24 i po 1 godzinie) po podaniu pojedynczej dawki 800 mikrogramów produktu leczniczego Breakyl (XXX) lub 800 mikrogramów komparatora (fentanyl do podawania na błonę śluzową jamy ustnej) u zdrowych, dorosłych ochotników

Dystrybucja

Fentanyl charakteryzuje się wysoką lipofilnością. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że po wchłonięciu fentanyl jest szybko rozprowadzany do mózgu, serca, płuc, nerek i śledziony, po czym następuje jego wolniejsza redystrybucja do mięśni i tkanki tłuszczowej. Stopień wiązania fentanylu z białkami osocza krwi wynosi 80%–85%. Głównym białkiem wiążącym jest alfa-1-kwaśna glikoproteina, jednak w wiązaniu w pewnym stopniu biorą udział albumina i lipoproteiny. Wolna frakcja fentanylu zwiększa się w miarę nasilenia kwasicy. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 4 l/kg.

Metabolizm

Fentanyl jest metabolizowany przez izoformę CYP3A4 cytochromu P450 do norfentanylu w wątrobie i błonie śluzowej jelit. W badaniach na zwierzętach norfentanyl nie wykazywał aktywności farmakologicznej. Fentanyl jest głównie eliminowany (ponad 90%) przez biotransformację do N-dealkilowanych i hydroksylowanych nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Mniej niż 7% dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej i tylko około 1% wydalane jest z kałem w postaci niezmienionej. Metabolity fentanylu wydalane są głównie z moczem, podczas gdy wydalanie z kałem jest mniej istotne. Całkowity klirens osoczowy fentanylu wynosi 0,5 l/godz./kg (zakres od 0,3 do 0,7 l/godz./kg). Klinicznie istotny okres półtrwania fentanylu po podaniu produktu leczniczego Breakyl wynosi około 7 godzin, natomiast okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 14 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały wad rozwojowych spowodowanych przez fentanyl oraz zmian rozwojowych podczas stosowania w okresie organogenezy. W badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów przy dużych dawkach (300 mikrogramów/kg na dobę, podskórnie) obserwowano efekt zależny od samców i jest on zgodny z działaniem sedatywnym fentanylu w badaniach na zwierzętach. W badaniach rozwoju pre- i postnatalnego u szczurów przeżywalność noworodków była znacząco mniejsza przy dawkach wywołujących ciężką toksyczność u matki. Dalsze wyniki badania wpływu dawek toksycznych na matkę w pokoleniu F1 wykazały, że potomstwo cechowało się opóźnionym rozwojem fizycznym, funkcjami czuciowymi, odruchami i zachowaniem. Te efekty mogły być albo pośrednim skutkiem spowodowanym zmienioną opieką ze strony matki i (lub) zmniejszonej laktacji, albo bezpośrednim działaniem fentanylu na potomstwo.

Badania rakotwórczości (26-tygodniowy skórny alternatywny test biologiczny u myszy transgenicznym Tg.AC, dwuletnie badania rakotwórczości po podaniu podskórnym na szczurach) nie wykazały działania onkogenego. Ocena preparatów histologicznych mózgu z badania rakotwórczości u szczurów wykazała zmiany w mózgu u zwierząt, którym podawano duże dawki cytrynianu fentanylu. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa aktywna:

Glikol propylenowy (E 1520)

Sodu benzoesan (E 211)

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Kwas cytrynowy bezwodny

all-rac- α -Tokoferylu octan

Sodu fosforan jednozasadowy bezwodny

Sodu wodorotlenek

Sodu fosforan trójzasadowy bezwodny

Polikarbofil

Hydroksypropyloceluloza

Hydroksyetyloceluloza

Karmeloza sodowa

Warstwa zewnętrzna:

Sodu benzoesan (E 211)

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Kwas cytrynowy bezwodny

all-rac- α -Tokoferylu octan

Hydroksypropyloceluloza

Hydroksyetyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Sacharyna sodowa

Olejek miętowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda lamelka podpoliczkowa jest oddzielnie zapakowana w saszetkę, wykonaną z poliakrylonitrylu/aluminium/polietylenotereftalanu (PET)/papieru, odpowiednio zabezpieczającą produkt leczniczy przed dziećmi.

Breakyl 200, 400, 600, 800 i 1200 mikrogramów:

Pudełko tekturowe zawierające 4, 10 lub 28 saszetek z jedną lamelką podpoliczkową każda.

Breakyl Start:

4 saszetki zawierające po jednej lamelce podpoliczkowej każda o mocy 200, 400, 600 i 800 mikrogramów, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

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

18253; 18254; 18255; 18256; 18257

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2011 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 18.02.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.05.2019 r.