1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PecFent® 100 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Lösung
PecFent® 400 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PecFent 100 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Lösung
1 ml Lösung enthält 1.000 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).
Ein Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Die Flaschen enthalten:
0,95 ml (950 Mikrogramm Fentanyl) – Flasche für 2 Sprühstöße
oder
1,55 ml (1.550 Mikrogramm Fentanyl) – Flasche für 8 Sprühstöße.

PecFent 400 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Lösung
Jeder ml Lösung enthält 4.000 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).
1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Jede Flasche enthält 1,55 ml (6.200 Mikrogramm Fentanyl).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jeder Sprühstoß enthält 0,02 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung (Nasenspray)

Klare bis fast klare, farblose wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PecFent ist zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen bestimmt, die wegen chronischer Tumorschmerzen bereits eine Erhaltungstherapie mit Opioiden erhalten. Bei Durchbruchschmerzen handelt es sich um eine vorübergehende Schmerzexazerbation, die vor dem Hintergrund anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.

Patienten stehen dann unter einer Opioid-Erhaltungstherapie, wenn sie seit einer Woche oder länger täglich mindestens 60 mg Morphin oral, pro Stunde mindestens 25 Mikrogramm Fentanyl transdermal, täglich mindestens 30 mg Oxycodon, täglich mindestens 8 mg Hydromorphon oral oder eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioidtherapie zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen hat. Der Arzt muss das Missbrauchspotenzial von Fentanyl beachten.

Dosierung
Die PecFent-Dosis sollte bis zum Erreichen einer ausreichenden analgetischen Wirkung individuell titriert werden. Die Dosis zur Behandlung von zwei aufeinander folgenden Episoden von Durchbruchschmerzen sollte eine ausreichende Analgesie mit tolerablen Nebenwirkungen ermöglichen, ohne dass dabei unzumutbare bzw. nicht tolerierbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Die Wirksamkeit der angewendeten Dosis ist innerhalb von 30 Minuten nach Gabe zu beurteilen.

Bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden.

PecFent ist in zwei verschiedenen Stärken verfügbar: 100 Mikrogramm/Sprühstoß und 400 Mikrogramm/Sprühstoß.

Eine Dosis PecFent kann entweder durch die Anwendung von einem Sprühstoß (Dosen zu 100 Mikrogramm oder 400 Mikrogramm) oder zwei Sprühstößen (Dosen zu 200 Mikrogramm oder 800 Mikrogramm) derselben Stärke (entweder die 100-Mikrogramm- oder die 400-Mikrogramm-Stärke) erzielt werden.

Die Patienten sollten pro Tag nicht mehr als vier Dosen anwenden. Nach einer Dosis sollten die Patienten mindestens vier Stunden warten, bevor eine weitere Durchbruchschmerz-Episode mit PecFent behandelt wird.

Aus PecFent können Dosen zu 100, 200, 400 und 800 Mikrogramm wie folgt abgegeben werden:

Erforderliche Dosis (Mikrogramm)	Stärke des Arzneimittels (Mikrogramm)	Menge
100	100	Ein Sprühstoß in eine Nasenöffnung
200	100	Ein Sprühstoß in jede Nasenöffnung
400	400	Ein Sprühstoß in eine Nasenöffnung
800	400	Ein Sprühstoß in jede Nasenöffnung

Initialdosis
• Die Initialdosis von PecFent zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden beträgt immer 100 Mikrogramm (ein Sprühstoß), auch bei Patienten, die von anderen fentanylhaltigen Arzneimitteln zur Behandlung ihrer Durchbruchschmerzen umgestellt werden.
• Die Patienten müssen mindestens vier Stunden warten, bevor eine weitere Episode von Durchbruchschmerzen mit PecFent behandelt wird.

Hinweise zur Titration
• Die Erstverschreibung zum Zweck der Dosistitration sollte aus einer Flasche PecFent 100 Mikrogramm/Sprühstoß (2 Sprühstöße oder 8 Sprühstöße) bestehen.
• Wenn nach der Initialdosis von 100 Mikrogramm (ein Sprühstoß) keine hinreichende Analgesie erreicht wird, kann die Dosierung bei der nächsten Durchbruchschmerz-Episode auf zwei Sprühstöße zu je 100 Mikrogramm (einen in jede Nasenöffnung) erhöht werden. Wenn diese Dosis keine ausreichende Wirksamkeit erzielt, kann die Titration bei der nächsten Durchbruchschmerz-Episode mit PecFent 400 Mikrogramm/Sprühstoß erfolgen. Falls diese Dosis nicht ausreichend wirksam ist, kann die Dosierung auf zwei 400-Mikrogramm-Sprühstöße (einen in jede Nasenöffnung) erhöht werden.
• Die Patienten sind ab Behandlungsbeginn engmaschig zu überwachen. Die Dosis ist so lange zu titrieren, bis eine wirksame Dosis erreicht und bei zwei aufeinander folgenden behandelten Episoden von Durchbruchschmerzen bestätigt wurde.

Titration bei Umstellung von einem nicht-retardierten Fentanyl-haltigen Arzneimittel auf ein anderes
Zwischen verschiedenen nicht-retardierten Fentanyl-haltigen Arzneimitteln können beim pharmakokinetischen Profil erhebliche Unterschiede bestehen, welche zu klinisch relevanten Unterschieden bei Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Fentanyl führen. Bei der Umstellung von einem zur Behandlung von Durchbruchschmerzen indizierten Fentanyl-haltigen Arzneimittel auf ein anderes, zum Beispiel auch auf eine intranasale Formulierung, ist daher anstelle einer Umstellung nach dem „Dosis-für-Dosis (Mikrogramm-für-Mikrogramm)"-Prinzip unbedingt mit dem neuen Arzneimittel eine erneute Titration vorzunehmen.

Erhaltungstherapie
Sobald eine wirksame Dosis bei der Titration ermittelt wurde, sollte diese von den Patienten beibehalten und bis zu maximal viermal täglich angewendet werden.

Dosisanpassung
Im Allgemeinen sollte die Erhaltungsdosis von PecFent nur dann erhöht werden, wenn mit der verwendeten Dosis keine ausreichende Wirksamkeit bei der Behandlung mehrerer, aufeinanderfolgender Episoden von Durchbruchschmerzen erzielt werden kann.

Eine Überprüfung der Dosis der Opioid-Basistherapie kann erforderlich sein, wenn es bei Patienten ständig zu mehr als vier Durchbruchschmerz-Episoden innerhalb von 24 Stunden kommt.

Beim Ausbleiben einer adäquaten Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit von Hyperalgesie, Toleranz und Fortschreiten der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei intolerablen oder persistierenden Nebenwirkungen sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung mit PecFent durch ein anderes Analgetikum ersetzt werden.

Behandlungsdauer und -ziele
Vor Beginn der Behandlung mit PecFent sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen dem Arzt und dem Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). PecFent sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Absetzen der Therapie
PecFent sollte sofort abgesetzt werden, wenn es bei dem Patienten zu keinen Durchbruchschmerz-Episoden mehr kommt. Die Behandlung persistierender Hintergrundschmerzen sollte wie verordnet beibehalten werden.

Wenn das Absetzen der gesamten Opioidtherapie erforderlich ist, müssen die Opioide unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle schrittweise reduziert werden, um mögliche abrupte Entzugserscheinungen zu vermeiden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
In den mit PecFent durchgeführten klinischen Studien waren 104 (26,1 %) der Patienten über 60 Jahre, 67 (16,8 %) über 65 Jahre und 15 (3,8 %) über 75 Jahre. Diese Studien lieferten keine Hinweise auf die Anwendung tendenziell niedrigerer Dosen oder das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen in dieser Patientenpopulation. Jedoch ist angesichts der Bedeutung der Nieren- und Leberfunktion für den Metabolismus und die Clearance von Fentanyl bei der Anwendung von PecFent bei älteren Patienten zusätzliche Vorsicht geboten. Zur Pharmakokinetik von PecFent bei älteren Patienten liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion
PecFent sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von PecFent bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
PecFent ist ausschließlich zur nasalen Anwendung.

Die Flasche sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus dem kindergesicherten Behältnis entnommen und die Schutzkappe entfernt werden. Vor Erstanwendung muss die Flasche vorbereitet werden, indem sie senkrecht gehalten wird und dabei die Fingergriffe links und rechts von der Düse so lange gedrückt und losgelassen werden, bis im Zählfenster ein grüner Balken erscheint (dies sollte nach vier Sprühstößen der Fall sein).

Flasche für 2 Sprühstöße:
Die Flasche für 2 Sprühstöße lässt sich nicht erneut anwendungsbereit machen. Wenn beide Dosen bereits angewendet wurden oder wenn seit der Vorbereitung auf die Anwendung mehr als 5 Tage vergangen sind, müssen Flasche und Inhalt wie im Abschnitt 6.6 dargestellt entsorgt werden.

Flasche für 8 Sprühstöße:
Wenn das Arzneimittel 5 Tage lang nicht angewendet wurde, muss die Flasche zuerst durch Auslösen eines Sprühstoßes vorbereitet werden. Der Patient soll angewiesen werden, das Datum der erstmaligen Anwendung in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Etikett des kindergesicherten Behältnisses zu notieren.

Zur Anwendung von PecFent wird die Düse etwas (ungefähr 1 cm) in die Nasenöffnung eingeführt und zur Nasenwurzel hin leicht geneigt. Um einen Sprühstoß abzugeben, wird die Sprühvorrichtung mit den Fingern nach unten gedrückt (pumpen). Der Sprühstoß wird durch ein hörbares Klicken angezeigt, und die Zahl im Zählfenster erhöht sich um 1.

Der Patient soll darauf hingewiesen werden, dass er die Anwendung des Sprühstoßes möglicherweise nicht wahrnimmt. Die erfolgreiche Abgabe eines Sprühstoßes wird durch das hörbare Klicken und die sich im Dosiszähler erhöhende Zahl verlässlich bestätigt.

Die feinen Tröpfchen des PecFent-Sprays bilden in der Nase ein Gel. Der Patient soll darauf hingewiesen werden, nicht unmittelbar nach der Anwendung von PecFent die Nase zu schnäuzen.

Nach jeder Anwendung soll die Schutzkappe wieder aufgesetzt und die Flasche zur sicheren Aufbewahrung in das kindergesicherte Behältnis zurückgelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Natriumoxybat enthalten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Risiken, einschließlich tödlicher Verläufe, im Zusammenhang mit unbeabsichtigter Anwendung, Falschanwendung und Missbrauch, müssen Patienten und ihre Betreuungspersonen angewiesen werden, PecFent an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

Die Patienten und ihre Pflegepersonen müssen darauf hingewiesen werden, dass PecFent einen Wirkstoff in einer Menge enthält, die für ein Kind tödlich sein kann.

Zur Minimierung der Risiken opioidbedingter Nebenwirkungen und zur Ermittlung der wirksamen Dosis müssen die Patienten während der Titration unbedingt engmaschig ärztlich überwacht werden.

Es ist wichtig, dass die langwirksame Opioidtherapie zur Behandlung der persistierenden Schmerzen des Patienten vor Beginn der PecFent-Therapie stabil eingestellt ist.

Hyperalgesie
Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Fentanyldosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eventuell können eine Verminderung der Fentanyldosis, ein Abbruch der Fentanylbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung angezeigt sein.

Atemdepression
Mit der Anwendung von Fentanyl ist ein Risiko einer klinisch relevanten Atemdepression verbunden. Schmerzpatienten, die eine chronische Opioidtherapie erhalten, entwickeln eine Toleranz gegenüber der Atemdepression. Daher ist das Risiko einer Atemde-

pression bei diesen Patienten reduziert. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann das Risiko einer Atemdepression erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Lungenerkrankung
Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Austausch der Atemluft vermindern und den Atemwegswiderstand erhöhen.

Erhöhter intrakranieller Druck
Bei Patienten, die auf die intrakraniellen Wirkungen einer CO2-Retention möglicherweise besonders empfindlich reagieren, wie zum Beispiel bei Hinweisen auf einen erhöhten intrakraniellen Druck oder Bewusstseinstrübung, darf PecFent nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Opioide können den klinischen Verlauf einer Kopfverletzung bei Patienten maskieren und sind nur bei strenger klinischer Indikationsstellung anzuwenden.

Herzerkrankung
Fentanyl kann eine Bradykardie hervorrufen. Bei der Anwendung von PecFent bei Patienten mit früherer oder vorbestehender Bradyarrhythmie ist deshalb Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion
PecFent sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht; bei intravenöser Gabe zeigte sich allerdings, dass die Clearance von Fentanyl bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion aufgrund von Veränderungen der metabolischen Clearance und bei Plasmaproteinen verändert ist. Daher ist bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion während der Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Hypovolämie und Hypotonie
Bei Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie ist besondere Vorsicht geboten.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Unter wiederholter Anwendung von Opioiden wie Fentanyl können sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von PecFent kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von PecFent kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn einer Behandlung mit PecFent und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Sportler sollten darüber informiert werden, dass eine Behandlung mit Fentanyl zu positiven Doping-Tests führen kann.

Serotonin-Syndrom
Vorsicht ist geboten, wenn PecFent gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das serotonerge Neurotransmitter System beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Verwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin Wiederaufnahme Hemmern (SSRIs) und Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmern (SNRIs) sowie von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich Monoaminooxidase-(MAO) Hemmern), kann sich ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin Syndrom ausbilden. Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Das Serotonin Syndrom kann Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Auffälligkeiten (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) einschließen.
Bei Verdacht auf ein Serotonin Syndrom ist die Behandlung mit PecFent abzubrechen.

Art der Anwendung
PecFent ist ausschließlich zur nasalen Anwendung vorgesehen und darf auf keine andere Art angewendet werden. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften der in der Formulierung enthaltenen sonstigen Bestandteile darf insbesondere eine intravenöse oder intraarterielle Injektion nicht erfolgen.

Nasenerkrankungen
Wenn der Patient unter der Anwendung von PecFent unter wiederholten Episoden von Epistaxis oder nasalen Beschwerden leidet, sollte eine alternative Darreichungsform zur Behandlung des Durchbruchschmerzes in Betracht gezogen werden.

Schlafbezogene Atemstörungen
Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung von Sedativa
Die gleichzeitige Anwendung von PecFent mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung mit solchen Sedativa Patienten vorbehalten bleiben, denen keine anderen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wenn entschieden wird, PecFent zusammen mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte möglichst kurz sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden.

Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuungspersonen darüber zu informieren, dass sie auf diese Symptome achten müssen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile von PecFent
PecFent enthält Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216). Propyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, und selten eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus) hervorrufen (wenn das Arzneimittel nicht korrekt angewendet wird).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Natriumoxybat enthalten, und Fentanyl, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Natriumoxybat muss vor Beginn der PecFent-Behandlung beendet werden.

Fentanyl wird vorwiegend über das Cytochrom-P450-3A4-Isoenzymsystem (CYP3A4) metabolisiert. Daher können potenziell Wechselwirkungen auftreten, wenn PecFent gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die die 3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von PecFent herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von PecFent mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) kann es zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen kommen, was möglicherweise zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die PecFent gleichzeitig mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über einen längeren Zeitraum sorgfältig überwacht werden. Dosiserhöhungen sollten vorsichtig vorgenommen werden.

ZNS-dämpfende Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung weiterer ZNS-dämpfender Arzneimittel, darunter weitere Opioide, Antitussiva oder Substitutionsbehandlungen, H1-Antihistaminika, Barbiturate, Anxiolytika (d. h. Benzodiazepine), Antipsychotika, Clonidin, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Skelettmuskelrelaxantien, Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin), sedierende Antihistaminika und Alkohol, kann die ZNS-dämpfende Wirkung verstärken und aufgrund von additiven zentraldämpfenden Wirkungen das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Hypotonie, Koma und Tod erhöhen. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis der Sedativa angewendet werden und die Dauer der Anwendung begleitender Sedativa ist zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Serotonerge Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (SSRI), einem Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminooxidase-(MAO) Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin Syndrom erhöhen.

Die Anwendung von PecFent wird nicht empfohlen bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase- (MAO)-Hemmer erhalten haben, da für Opioid-Analgetika eine ausgeprägte und unvorhersagbare Potenzierung der Stärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

Die gleichzeitige Anwendung partieller Opioidagonisten/-antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Sie zeigen eine hohe Affinität zu Opioidrezeptoren mit relativ niedriger intrinsischer Aktivität. Daher antagonisieren sie teilweise die analgetische Wirkung von Fentanyl und können bei opioidabhängigen Patienten Entzugserscheinungen auslösen.

Es wurde gezeigt, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von nasal appliziertem Oxymetazolin zu einer Abnahme der Resorption von PecFent kommt (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von nasal applizierten vasokonstriktorischen schleimhautabschwellenden Mitteln wird daher während der Titration nicht empfohlen, da die Patienten dadurch unter Umständen auf eine höhere Dosis als erforderlich titriert werden. Auch kann die PecFent-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Rhinitis, die gleichzeitig mit einem vasokonstriktorischen nasenschleimhautabschwellenden Mittel behandelt werden, weniger wirksam sein. In einem solchen Fall sollten die Patienten ihr schleimhautabschwellendes Mittel absetzen.

Die gleichzeitige Anwendung von PecFent mit anderen nasal angewendeten Arzneimitteln (mit Ausnahme von Oxymetazolin) wurde in klinischen Prüfungen nicht untersucht. Die Gabe anderer nasal applizierter Arzneimittel innerhalb von 15 Minuten nach der Anwendung von PecFent sollte vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Aus der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine hinreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. PecFent darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen zu Entzugserscheinungen führen. Es wird empfohlen, Fentanyl nicht während der Wehen und Geburt (einschließlich Sectio caesarea) anzuwenden, da Fentanyl plazentagängig ist und beim Fötus zu Atemdepression führen kann. Wird PecFent dennoch angewendet, sollte ein Antidot für das Neugeborene unmittelbar verfügbar sein.

Stillzeit
Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim zu stillenden Kind zur Sedierung und Atemdepression führen. Fentanyl sollte von Stillenden nicht angewendet werden. Mit dem Stillen sollte frühestens 5 Tage nach der letzten Anwendung von Fentanyl erneut begonnen werden.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Fentanyl auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Opioid-Analgetika können die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen notwendig sind, beeinträchtigen.

Der Patient sollte daher angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn er an Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder sonstigen Nebenwirkungen leidet, die seine Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Unter der Anwendung von PecFent sind die für Opioide typischen Nebenwirkungen zu erwarten. Im Verlauf der Anwendung des Arzneimittels verschwinden diese Nebenwirkungen häufig wieder bzw. nehmen an Intensität ab, während die Behandlung auf die für den Patienten am besten geeignete Dosis eingestellt wird. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Atemdepression (die möglicherweise zu einer Apnoe oder Atemstillstand führen kann), Kreislaufdepression, Hypotonie und Schock. Alle Patienten müssen diesbezüglich sorgfältig überwacht werden.

Die klinischen Studien zu PecFent waren auf die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung von Durchbruchschmerzen gerichtet. Alle Patienten erhielten zur Behandlung ihrer persistierenden Hintergrundschmerzen auch eine Opioid-Basistherapie, wie zum Beispiel verzögert freigesetztes Morphin oder transdermal appliziertes Fentanyl. Daher lassen sich die Wirkungen von PecFent allein nicht eindeutig von denen der Basistherapie trennen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit PecFent **und/oder anderen Fentanyl haltigen Arzneimitteln** während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet (Häufigkeiten sind wie folgt kategorisiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie Nasopharyngitis Pharyngitis Rhinitis	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie Dehydratation Hyperglykämie Verminderter Appetit	

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Desorientiertheit	Delirium Abnorme Träume Halluzinationen Verwirrtheitszustand Depression Paranoia Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung Angst Euphorische Stimmung Dysphorie Nervosität Emotionale Labilität	Schlaflosigkeit Arzneimittelabhängigkeit (Sucht) Arzneimittelmissbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie Schwindel Somnolenz Kopfschmerzen	Bewusstseinsverlust Bewusstseinstrübung Konvulsion Ageusie Anosmie Gedächtnisstörung Parosmie Sprachstörung Sedierung Lethargie Tremor Schlafstörung	
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Zyanose	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie Hitzewallungen	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis Rhinorrhoe Nasenbeschwerden (wie z. B. „Brennen in der Nase“)	Obstruktion der oberen Atemwege Pharyngolaryngeale Schmerzen Rhinalgie Störungen der Nasenschleimhaut Husten Dyspnoe Niesen Verstopfung der oberen Atemwege Nasenverstopfung Intranasale Hypoästhesie Rachenreizung Sekretfluss im Nasenrachenraum Austrocknung der Nasenschleimhaut	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Übelkeit Obstipation	Darmperforation Peritonitis Orale Hypoästhesie Orale Parästhesie Diarrhoe Würgereiz Bauchschmerzen Erkrankung der Zunge Ulzeration der Mundschleimhaut Dyspepsie Magenbeschwerden Mundtrockenheit Ileus Abdominelle Distension Flatulenz Magenentleerung gestört	

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Hyperhidrose Urtikaria Ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Muskelzucken	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention Anurie Dysurie Proteinurie Harnverzögerung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Nichtkardial bedingte Schmerzen im Brustkorb Asthenie Schüttelfrost Gesichtsödem Peripheres Ödem Gangstörung Fieber Ermüdung Unwohlsein Durst	Entzugssyndrom* Neonatales Entzugssyndrom, Arzneimitteltoleranz
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz Vorsätzlicher Arzneimittelmissbrauch	

* Nach transmukosal appliziertem Fentanyl wurden Opioid-Entzugssymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Tremor und Schweißausbrüche beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz
Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von PecFent kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen
Es ist davon auszugehen, dass die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung bei nasaler Anwendung von der Art her mit denen vergleichbar sind, die bei intravenöser Gabe von Fentanyl und anderen Opioiden auftreten, und eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen bewirken, wobei die dabei auftretenden schwerwiegendsten Auswirkungen ein veränderter Bewusstseinszustand, Bewusstslosigkeit, Koma, Herz-Atem-Stillstand, Atemdepression, Atemnot und Atemversagen sind, die zum Tod geführt haben.

Bei Fentanylüberdosierung wurden Fälle von Cheyne-Stokes-Atmung beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.

Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde auch eine toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

Behandlung
Zu den Sofortmaßnahmen bei einer Opioid-Überdosierung gehören das Offenhalten der Atemwege, die körperliche und verbale Sti-

mulation des Patienten, die Beurteilung des Bewusstseinsgrads, des Atem- und Kreislaufstatus und gegebenenfalls eine assistierte Beatmung (Atmungsunterstützung).

Zur Behandlung einer Überdosierung (versehentliches Verschlucken) bei einer nicht mit Opioiden vorbehandelten Person kann Naloxon intravenös oder können andere Opioidantagonisten nach klinischer Indikation eingesetzt werden. Die Atemdepression in Folge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkungsdauer des Opioidantagonisten (z. B. beträgt die Halbwertszeit von Naloxon zwischen 30 und 81 Minuten). Daher kann eine wiederholte Gabe erforderlich sein. Einzelheiten zu dieser Anwendung entnehmen Sie bitte der Fachinformation des jeweiligen Opioidantagonisten.

Zur Behandlung einer Überdosierung bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit Opioiden kann in manchen Fällen eine zurückhaltende intravenöse Anwendung von Naloxon oder eines anderen Opioidantagonisten angezeigt sein, dies ist jedoch mit dem Risiko der Auslösung eines akuten Entzugssyndroms verbunden.

Nach einer zweiten Dosis PecFent, die entweder eine oder zwei Stunden nach der initialen Dosis appliziert wurde, wurden statistisch signifikante Anstiege der Cmax-Spiegel beobachtet. Dieser Anstieg wird jedoch nicht als groß genug angesehen, um zu einer klinisch relevanten Kumulation oder Überexposition zu führen. Demnach ist beim empfohlenen Dosierungsintervall von vier Stunden ein breiter Sicherheitspuffer gegeben.

Bei Auftreten einer schweren oder andauernden Hypotonie kann eine Hypovolämie die Ursache dafür sein. Diese sollte mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt werden.

Nach der Gabe von Fentanyl und anderen Opioiden wurde eine die Atmung beeinträchtigende Muskelrigidität berichtet. In diesem Fall können eine endotracheale Intubation, eine assistierte oder kontrollierte Beatmung sowie die Verabreichung von Opioid-Antagonisten und Muskelrelaxanzien erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioide; Phenylpiperidin-Derivate; ATC-Code: N02A B03.

Wirkmechanismus

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das in erster Linie mit dem μ-Opioid-Rezeptor in Wechselwirkung tritt. Seine primären therapeutischen Wirkungen sind Analgesie und Sedierung. Sekundäre pharmakologische Wirkungen sind Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie, Obstipation, Miose, physische Abhängigkeit und Euphorie.

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die auftreten können, gehören ein Anstieg von Prolaktin im Serum und ein Rückgang von Cortisol und Testosteron im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in klinischen Zeichen und Symptomen äußern.

Pharmakodynamische Wirkungen

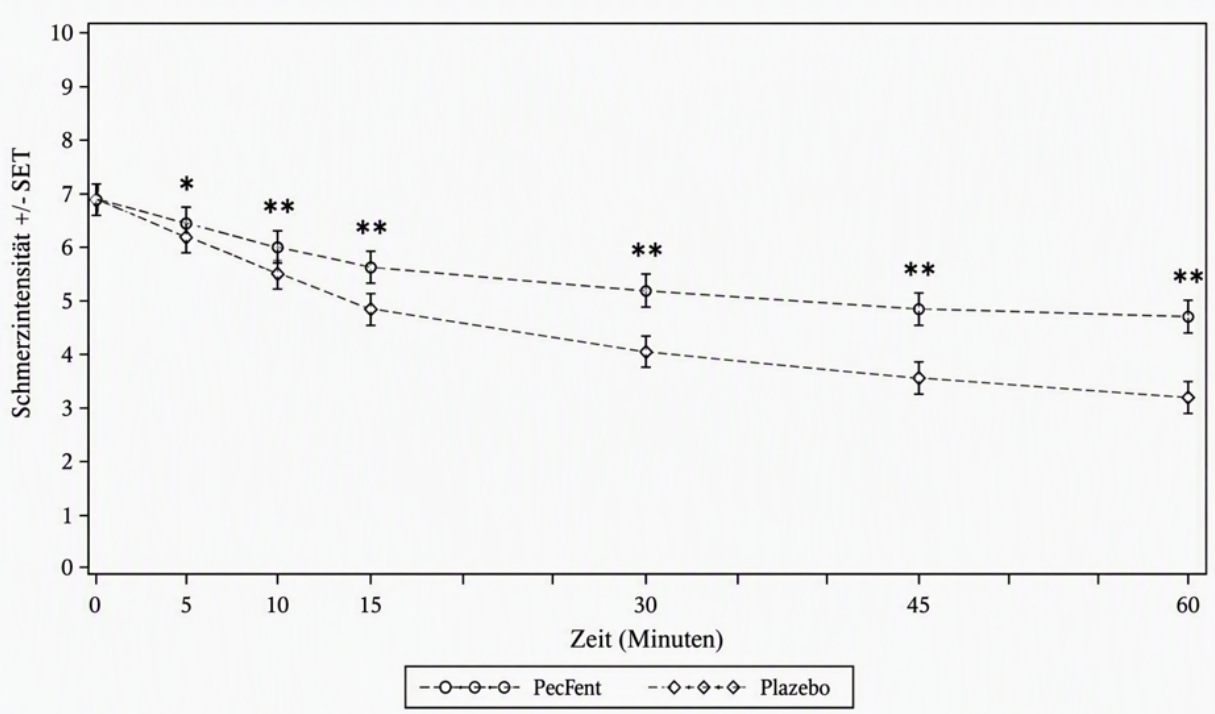
In einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Crossover-Studie wurden 114 Patienten, bei denen es unter der Erhaltungstherapie mit Opioiden zu durchschnittlich 1 bis 4 Episoden von Durchbruchschmerzen pro Tag kam, in eine initiale offene Titrationsphase aufgenommen, um eine wirksame PecFent-Dosis zu ermitteln (Studie CP043). Die in die Doppelblindphase eingetretenen Patienten behandelten bis zu 10 Durchbruchschmerz-Episoden in zufälliger Reihenfolge entweder mit PecFent (7 Episoden) oder mit Plazebo (3 Episoden).

Bei lediglich 7 (6,1 %) der in die Titrationsphase aufgenommenen Patienten war die Titration auf eine wirksame Dosis wegen fehlender Wirksamkeit nicht möglich, und 6 (5,3 %) schieden wegen unerwünschter Ereignisse aus.

Primärer Endpunkt war der Vergleich zwischen der aufsummierten Schmerzintensitätsdifferenz 30 Minuten nach der Anwendung (SPID30). Diese Differenz betrug in den mit PecFent behandelten Episoden 6,57 gegenüber 4,45 unter Plazebo ($p < 0,0001$). Die SPID bei den mit PecFent behandelten Episoden unterschied sich auch 10, 15, 45 und 60 Minuten nach der Anwendung signifikant von Plazebo.

Die mittleren Schmerzintensitätsscores (73 Patienten) für alle mit PecFent behandelten Episoden (459 Episoden) waren im Vergleich zu den mit Plazebo (200 Episoden) behandelten 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Anwendung signifikant niedriger (siehe Abbildung 1).

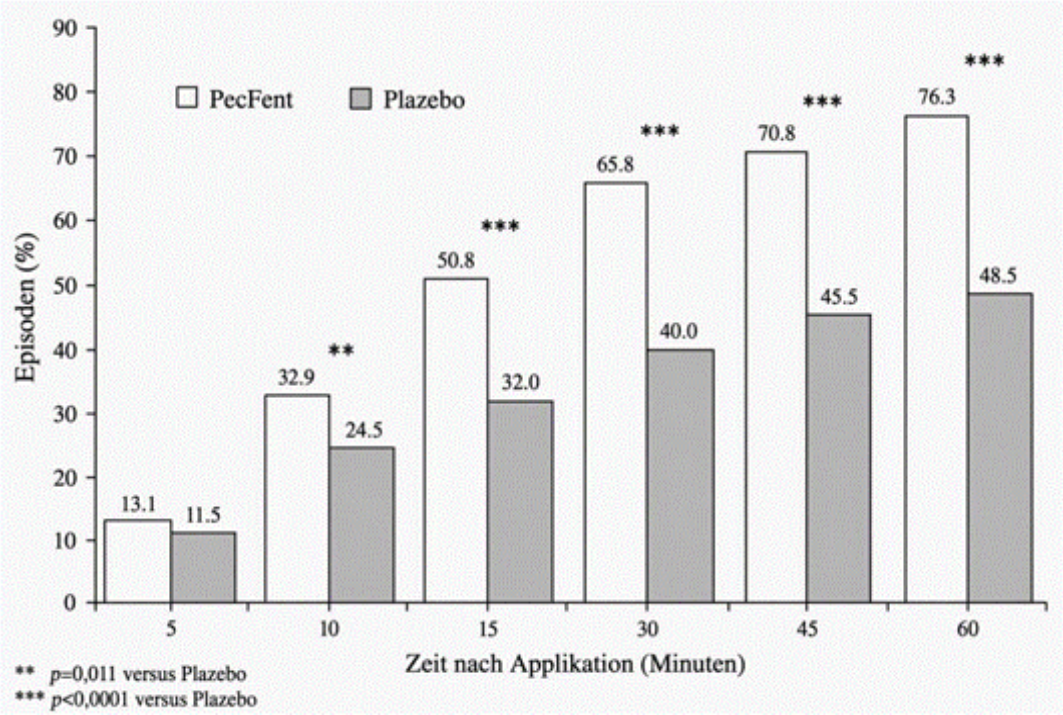
Abbildung 1: Mittlere (± SE) Schmerzintensitätsscores zu jedem Zeitpunkt (mITT-Kollektiv)



Hinweis: Schmerzintensitätsscores (Mittelwert der Patientenmittelwerte) nach Applikation von **PecFent** bzw. Plazebo.
* Nachweis eines signifikanten Unterschieds zum Niveau alpha ≤ 0,05 zwischen **PecFent** und Plazebo zu diesem Zeitpunkt.
** Nachweis eines signifikanten Unterschieds zum Niveau alpha ≤ 0,01 zwischen **PecFent** und Plazebo zu diesem Zeitpunkt.

Die gegenüber Plazebo überlegene Wirksamkeit von PecFent wurde untermauert durch Daten zu sekundären Endpunkten, darunter die Anzahl der Durchbruchschmerz-Episoden mit klinisch bedeutsamer Schmerzlinderung, definiert als Reduktion des Schmerzintensitätsscores um mindestens 2 (Abbildung 2).

Abbildung 2: Klinisch bedeutsame Schmerzlinderung – PecFent versus Plazebo: % der bei den Patienten aufgetretenen Episoden mit einer Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 2 Punkte



In einer doppelblinden, randomisierten verumkontrollierten klinischen Studie (Studie 044), die ähnlich wie Studie 043 aufgebaut war und bei opioidtoleranten Patienten mit tumorbedingten Durchbruchschmerzen unter stabilen Dosen von nach einem festen Zeitplan angewendeten Opioiden durchgeführt wurde, erwies sich PecFent dem nicht-retardiertem Morphinsulfat (IRMS) überle-

gen. Der Nachweis der Überlegenheit erfolgte anhand des primären Endpunkts Schmerzintensitätsdifferenz innerhalb von 15 Minuten, welcher bei den mit PecFent behandelten Patienten 3,02 gegenüber 2,69 bei den mit IRMS behandelten Patienten betrug (p = 0,0396).

In einer offenen Langzeitsicherheitsstudie (Studie 045) wurden 355 Patienten in die 16-wöchige Behandlungsphase eingeschlossen. Insgesamt wurden in dieser Studie 42.227 Episoden tumorbedingter Durchbruchschmerzen mit PecFent behandelt. 100 dieser Patienten setzten die Behandlung in einer Verlängerungsphase, die bis zu 26 Monate dauerte, fort. Von den 355 in der offenen Studienphase behandelten Patienten benötigten 90 % keine Dosiserhöhung.

In der randomisierten, plazebokontrollierten Studie (CP043) erforderten 9,4 % von 459 mit PecFent behandelten Tumordurchbruchschmerz-Episoden bei 73 Patienten den Einsatz weiterer (Notfall) Medikation innerhalb von 60 Minuten nach der Dosierung. In der längerfristigen, offenen Studie (CP045) war dies während einer bis zu 159-tägigen Behandlung bei 6,0 % der 42.227 mit PecFent behandelten, bei 355 Patienten aufgetretenen Episoden der Fall.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einführung

Fentanyl ist hochlipophil und kann durch die Nasenschleimhaut sehr rasch und über den Magen-Darm-Trakt langsamer resorbiert werden. Es unterliegt einem First-pass-Metabolismus in der Leber und im Darm, wobei die Metaboliten nicht zur therapeutischen Wirkung von Fentanyl beitragen.

Bei PecFent werden Abgabe und Resorption von Fentanyl mit Hilfe des nasalen Wirkstoffabgabesystems PecSys moduliert. Mit dem PecSys-System kann das Arzneimittel in den vorderen Bereich der Nasenhöhle in Form fein vernebelter Tröpfchen eingesprüht werden, die beim Kontakt mit den in der Nasenschleimhaut vorhandenen Kalziumionen ein Gel bilden. Fentanyl diffundiert aus diesem Gel und wird durch die Nasenschleimhaut resorbiert. Die gelmodulierte Resorption von Fentanyl verringert die maximale Plasmakonzentration (Cmax), wobei diese bereits nach kurzer Zeit (Tmax) erreicht wird.

Resorption

In einer pharmakokinetischen Studie, in der PecFent (100, 200, 400 und 800 Mikrogramm) mit oral-transmukosal appliziertem Fentanylcitrat (OTFC, 200 Mikrogramm) verglichen wurde, zeigte sich, dass Fentanyl nach intranasaler Einmalgabe von PecFent mit einer medianen Tmax zwischen 15 und 21 Minuten rasch resorbiert wurde (bei OTFC betrug die Tmax etwa 90 Minuten). Die Variabilität der Pharmakokinetik von Fentanyl war sowohl nach Behandlung mit PecFent als auch bei OTFC erheblich. Die relative Bioverfügbarkeit von Fentanyl bei Behandlung mit PecFent betrug im Vergleich zu 200 Mikrogramm OTFC etwa 120 %.

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

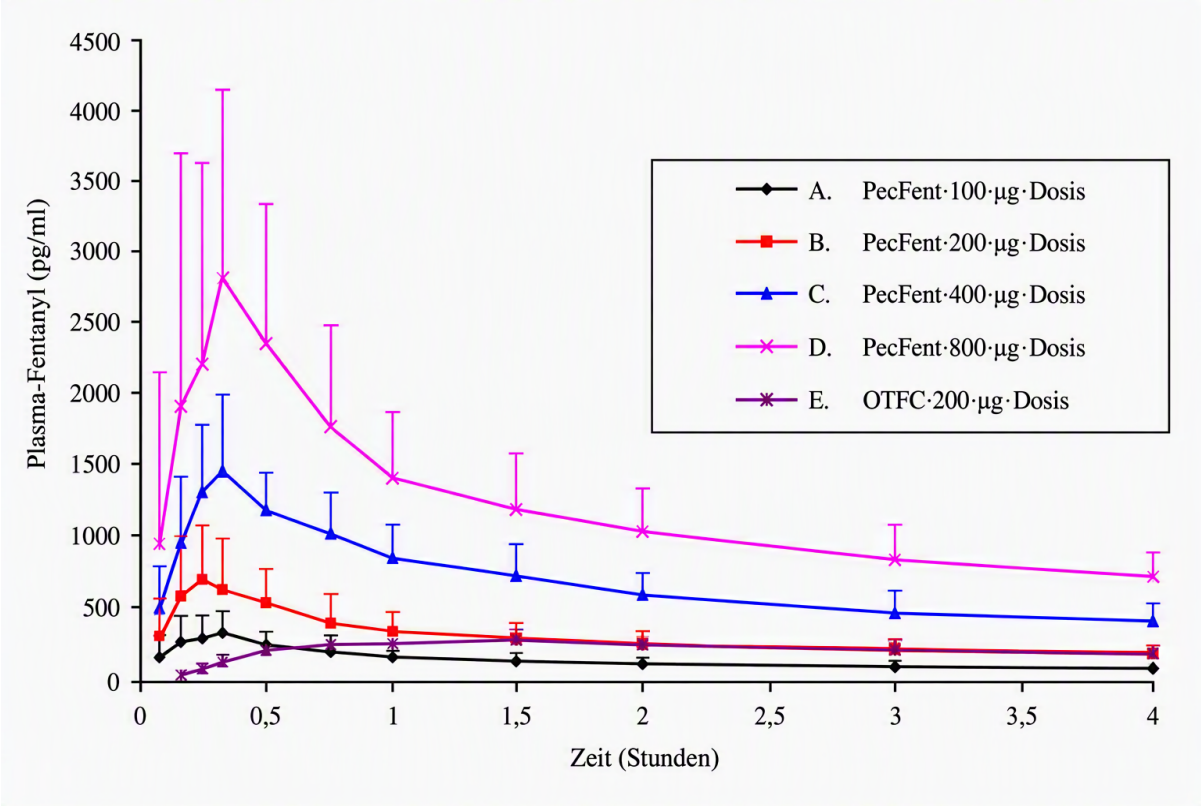
Pharmakokinetische Parameter bei erwachsenen Probanden, die PecFent bzw. OTFC erhielten

Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert (%VK))	PecFent				OTFC
	100 Mikrogramm	200 Mikrogramm	400 Mikrogramm	800 Mikrogramm	200 Mikrogramm
T_{max} (Stunden)*	0,33 (0,08-1,50)	0,25 (0,17-1,60)	0,35 (0,25-0,75)	0,34 (0,17-3,00)	1,50 (0,50-8,00)
C_{max} (pg/ml)	351,5 (51,3)	780,8 (48,4)	1552,1 (26,2)	2844,0 (56,0)	317,4 (29,9)
AUC (pg.h/ml)	2460,5 (17,9)	4359,9 (29,8)	7513,4 (26,7)	1727,2 (48,9)	3735,0 (32,8)
$t_{1/2}$ (Stunden)	21,9 (13,6)	24,9 (51,3)	15,0 (24,7)	24,9 (92,5)	18,6 (31,4)

*Daten für T_{max} als Median (Bereich) angegeben.

In den verschiedenen Dosisstufen zeigte sich ein ähnlicher Verlauf mit entsprechend höheren Plasma-Fentanylspiegeln in höheren Dosisstufen. Im Dosisbereich von 100 Mikrogramm bis 800 Mikrogramm wurde für die Cmax und die Fläche unter der Kurve (AUC) eine Dosisproportionalität nachgewiesen (siehe Abbildung 3). Bei der Umstellung von einem anderen Fentanyl-haltigen Arzneimittel auf PecFent zur Behandlung von Durchbruchschmerzen ist mit PecFent eine unabhängige Dosistitration vorzunehmen, da die Bioverfügbarkeit zwischen verschiedenen Arzneimitteln signifikante Unterschiede aufweist.

Abbildung 3: Mittlere Plasma-Fentanylkonzentrationen nach Gabe von Einzeldosen von PecFent und OTFC bei gesunden Probanden



In einer pharmakokinetischen Studie wurden Resorption und Verträglichkeit einer Einzeldosis PecFent bei Patienten mit pollenbedingter saisonaler allergischer Rhinitis untersucht. In der Studie wurde der unbelastete Zustand mit dem akut belasteten (rhinitischen) und dem akut belasteten und anschließend mit Oxymetazolin behandelten Zustand verglichen.

Beim Vergleich des unbelasteten Zustands mit dem akut belasteten Zustand fand sich kein klinisch signifikanter Einfluss der akuten Rhinitis auf C_{max}, T_{max} oder die Fentanyl-Gesamtexposition. Nach Behandlung des akuten rhinitischen Zustands mit Oxymetazolin ergaben sich Abnahmen der C_{max} und Exposition sowie Anstiege der T_{max}, welche statistisch und möglicherweise klinisch signifikant waren.

Verteilung

Fentanyl ist hochlipophil und wird mit einem hohen scheinbaren Verteilungsvolumen über das Gefäßsystem hinaus gut verteilt. Tierexperimentellen Daten zufolge wird Fentanyl nach der Resorption in das Gehirn, das Herz, die Lunge, die Niere und die Milz rasch verteilt, gefolgt von einer langsameren Umverteilung in die Muskulatur und das Fettgewebe.

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 80 – 85 %. Das Hauptbindungsprotein ist das Alpha-1-saure Glycoprotein, aber sowohl Albumin als auch Lipoproteine leisten ebenfalls einen gewissen Beitrag. Die freie Fraktion von Fentanyl nimmt bei Azidose zu.

Biotransformation

Die Stoffwechselwege nach nasaler Anwendung von PecFent wurden in klinischen Studien nicht charakterisiert. Fentanyl wird in der Leber durch die Cytochrom CYP3A4-Isoform zu Norfentanyl metabolisiert. Norfentanyl zeigte in tierexperimentellen Studien keine pharmakologische Aktivität. Es wird zu mehr als 90 % durch Biotransformation in N dealkylierte und hydroxylierte inaktive Metaboliten eliminiert.

Elimination

Der Verbleib von Fentanyl nach intranasaler Anwendung von PecFent wurde nicht in einer Massenbilanzierungsstudie charakterisiert. Weniger als 7 % einer applizierten Fentanyldosis werden unverändert mit dem Urin und lediglich etwa 1 % unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Die Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden, während die fäkale Exkretion weniger bedeutsam ist.

Die Gesamtplasmaclearance von Fentanyl beträgt nach intravenöser Gabe etwa 42 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Im Dosisbereich von 100 Mikrogramm bis 800 Mikrogramm wurde für die C_{max} und die AUC-Dosisproportionalität nachgewiesen.

Der Einfluss einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von PecFent wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten und Kaninchen durchgeführten Toxizitätsstudien zur embryofetalen Entwicklung ließen bei Anwendung während der Organogenese keine substanzbedingten Missbildungen oder Entwicklungsabweichungen erkennen.

In einer Studie zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung bei Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 µg/kg/Tag, s.c.) ein durch die männlichen Tiere vermittelter Effekt beobachtet, welcher vermutlich mit den sedierenden Wirkungen von Fentanyl in den tierexperimentellen Untersuchungen zusammenhängt.

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten war die Überlebensrate der Nachkommen bei Dosen mit stark maternaltoxischen Wirkungen signifikant vermindert. Weitere Befunde nach Gabe maternaltoxischer Dosen waren bei F1-Jungtieren eine Verzögerung der körperlichen Entwicklung, der sensorischen Funktionen, der Reflexe und des Verhaltens. Diese Effekte könnten entweder indirekt auf ein verändertes mütterliches Pflegeverhalten und/oder eine verminderte Milchproduktion oder auf eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere zurückzuführen sein.

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC-Mäusen; zweijährige subkutane Kanzerogenitätsstudie bei Ratten) führten zu keinen Befunden, die auf ein onkogenes Potenzial schließen lassen würden. Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fentanylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pektin (E 440)
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
2-Phenylethan-1-ol
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216)
Sucrose
Salzsäure (0,36 %ig) oder Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Flasche für 2 Sprühstöße:
18 Monate
Nach dem Vorbereiten für die Anwendung innerhalb von 5 Tagen verwenden.

Flasche für 8 Sprühstöße:
3 Jahre
Nach Anbruch: 60 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren.
Die Flasche im kindergesicherten Behältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Flasche muss stets im kindergesicherten Behältnis aufbewahrt werden, auch wenn sie leer ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche (durchsichtiges Typ-I-Glas) mit aufgesetzter Dosierpumpe mit eingebautem hörbarem Dosiszähler und einer Schutzkappe (undurchsichtig weiße Kappe bei den Flaschen für 2 Sprühstöße und durchsichtige Kappe bei den Flaschen für 8 Sprühstöße). In beiden Fällen ist das Arzneimittel in einem zweischaligen kindergesicherten Behältnis verpackt.

Die Flaschen enthalten:
0,95 ml und gewährleisten so die Abgabe von 2 vollständigen Sprühstößen
oder
1,55 ml und gewährleisten so die Abgabe von 8 vollständigen Sprühstößen.

Die in kindergesicherten Behältnissen gelieferten Flaschen stehen in Umkartons mit:
1 Flasche (Flasche für 2 Sprühstöße)
1, 4 oder 12 Flaschen (Flasche für 8 Sprühstöße)
zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Aufmachungen oder Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

PecFent-Flaschen mit Arzneimittelresten können noch genügend Arzneimittel enthalten, um für ein Kind gesundheitsschädlich oder lebensbedrohlich zu sein. Auch wenn sich nur ein sehr geringer oder gar kein Arzneimittelrest mehr in der Flasche befindet, muss PecFent unter Beachtung folgender Schritte ordnungsgemäß entsorgt werden:
o Patienten und Betreuungspersonen müssen in der ordnungsgemäßen Entsorgung aller unverbrauchten, teilweise verbrauchten und verbrauchten PecFent-Flaschen unterwiesen werden. Der Patient sollte über die ordnungsgemäße Entsorgung aufgeklärt werden.
o Sollten sich in der Flasche noch unverbrauchte Reste des Arzneimittels befinden, so ist der Patient anzuweisen, diese wie im Folgenden beschrieben zu beseitigen:

Flasche für 2 Sprühstöße:
o Die Flasche so halten, dass sie vom Patienten (und von anderen Personen) weg weist, und das verbliebene Spray versprühen, bis schließlich im Zählfenster der Flasche die rote Zahl „2“ erscheint und aus der Flasche keine vollständigen therapeutischen Sprühstöße mehr abgegeben werden können.
o Nach dem Erscheinen der Zahl „2“ soll der Patient die Sprühvorrichtung mittels der Fingergriffe noch insgesamt vier Mal betätigen (dabei wird ein größerer Widerstand spürbar sein), um den Arzneimittelrest vollständig aus der Flasche zu entfernen.
o Nach Abgabe der 2 therapeutischen Sprühstöße ist kein Klicken mehr zu hören und das Zählwerk bleibt bei „2“ stehen. Anschließend ausgelöste Sprühstöße sind keine vollständigen Sprühstöße mehr und sollten **nicht** zu Therapiezwecken verwendet werden.

Flasche für 8 Sprühstöße:
o Die Flasche so halten, dass sie vom Patienten (und von anderen Personen) weg weist und das verbliebene Spray versprühen, bis schließlich im Zählfenster der Flasche die rote Zahl „8“ erscheint und aus der Flasche keine vollständigen therapeutischen Sprühstöße mehr abgegeben werden können
o Nach dem Erscheinen der Zahl „8“ soll der Patient die Sprühvorrichtung mittels der Fingergriffe noch insgesamt vier Mal betätigen (dabei wird ein größerer Widerstand spürbar sein), um den Arzneimittelrest vollständig aus der Flasche zu entfernen.
o Nach Abgabe der 8 therapeutischen Sprühstöße ist kein Klicken mehr zu hören und das Zählwerk bleibt bei „8“ stehen. Anschließend ausgelöste Sprühstöße sind keine vollständigen Sprühstöße mehr und sollten **nicht** zu Therapiezwecken verwendet werden.

Sobald PecFent nicht mehr länger benötigt wird, müssen die Patienten und die Mitglieder ihres Haushalts angewiesen werden, stets alle von einer Verordnung übrig gebliebenen Flaschen möglichst bald zu entsorgen, indem sie diese in ihr kindergesichertes Behältnis zurückstecken und entsprechend den nationalen Anforderungen oder durch Zurückbringen in die Apotheke entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/644/007

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. August 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig