

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PecFent 100 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór

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

Butelki zawierają:

0,95 ml (950 mikrogramów fentanylu) – butelka zawierająca 2 dawki

lub

1,55 ml (1 550 mikrogramów fentanylu) – butelka zawierająca 8 dawek

PecFent 400 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór

Każdy ml roztworu zawiera 4 000 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)  
1 dawka (100 mikrolitrów) zawiera 400 mikrogramów fentanylu (w postaci cytrynianu)

Każda butelka zawiera 1,55 ml (6 200 mikrogramów fentanylu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, roztwór (aerozol do nosa)

Przezroczysty do prawie przezroczystego, bezbarwny roztwór wodny.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

### Dawkowanie

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

Do momentu osiągnięcia skutecznej dawki należy uważnie obserwować pacjentów.

Produkt PecFent jest dostępny w dwóch mocach: 100 mikrogramów/dawkę oraz 400 mikrogramów/dawkę.

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

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

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

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

### *Dawka początkowa*

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

### *Sposób ustalania dawki*

- Należy przepisać pacjentowi jedno opakowanie (2 rozpylenia lub 8 rozpyleń) produktu PecFent 100 mikrogramów/dawkę zapewniające możliwość ustalenia dawki początkowej.
- Pacjenci, u których dawka początkowa wynosi 100 mikrogramów i u których istnieje konieczność zwiększenia dawki w związku z brakiem działania, mogą zostać poinstruowani o możliwości zastosowania w czasie kolejnego epizodu bólu przebijającego dwóch rozpyleń w dawce 100 mikrogramów (po jednym do każdego nozdrza). Jeżeli zastosowana dawka jest nieskuteczna, można przepisać pacjentowi opakowanie produktu PecFent 400 mikrogramów/dawkę i poinstruować, aby przyjął jedną dawkę (1 rozpylenie) produktu w dawce 400 mikrogramów przy kolejnym epizodzie bólu. Jeżeli zastosowana dawka okaże się nieskuteczna, należy poinstruować pacjenta o zwiększeniu dawki do dwóch rozpyleń 400 mikrogramów (po jednym do każdego nozdrza).
- Od momentu rozpoczęcia leczenia, pacjentów należy poddać dokładnej obserwacji i przeprowadzać ustalanie dawki produktu do momentu osiągnięcia i potwierdzenia skutecznej dawki w czasie dwóch kolejnych epizodów bólu przebijającego.

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

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

### *Leczenie podtrzymujące*

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

### *Ponowne ustalanie dawki*

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

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

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

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

### *Czas trwania i cele leczenia*

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym PecFent należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz i pacjent powinni często kontaktować się, aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia, rozważyć przerwanie leczenia i w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie. W przypadku braku odpowiedniej kontroli bólu, należy rozważyć możliwość występowania u pacjenta hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4). Produktu PecFent nie należy stosować dłużej, niż jest to konieczne.

### *Przerwanie leczenia*

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

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

### *Szczególne grupy pacjentów*

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

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

### *Niewydolność wątroby lub nerek*

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

### *Dzieci i młodzież*

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

Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt PecFent jest przeznaczony wyłącznie do podawania donosowego.

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

### Butelka zawierająca 2 dawki:

Butelki zawierającej 2 dawki nie można ponownie przygotować do użycia. Po wykorzystaniu obydwu dawek lub jeśli od czasu przygotowania butelki do użycia minęło więcej niż 5 dni, butelkę i jej zawartość należy wyrzucić zgodnie z instrukcjami w punkcie 6.6.

### Butelka zawierająca 8 dawek:

Jeżeli produkt nie był używany przez okres dłuższy niż 5 dni, należy go ponownie przygotować do użycia przez jednokrotne rozpylenie produktu.

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

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

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

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

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Stosowanie u pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia podtrzymującego opioidami, ze względu na podwyższone ryzyko depresji oddechowej.

Ciężka depresja oddechowa lub ciężka obturacyjna choroba płuc.

Leczenie ostrego bólu, innego niż ból przebijający.

Pacjenci leczeni produktami leczniczymi zawierającymi hydroksymaślan sodu.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Z uwagi na ryzyko, w tym zgon związane z przypadkowym narażeniem, nieprawidłowym użyciem i nadużywaniem, należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o konieczności przechowywania produktu leczniczego PecFent w bezpiecznym i chronionym miejscu, niedostępnym dla innych osób.

Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że produkt PecFent zawiera substancję czynną w ilości, która może być śmiertelna dla dziecka.

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

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

##### Hiperalgezia

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

##### Depresja oddechowa

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

##### Przewlekła choroba płuc

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

##### Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Produkt PecFent należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na ośrodkowy efekt retencji CO<sub>2</sub>, takich jak osoby ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub z zaburzeniami świadomości. Opioidy mogą zaciemniać obraz kliniczny u pacjentów z urazami głowy i powinny być stosowane wyłącznie, jeżeli jest to konieczne ze względów klinicznych.

##### Choroby serca

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

##### Niewydolność nerek lub wątroby

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

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

## Tolerancja i uzależnienie opioidowe (ang. Opioid Use Disorder, OUD; nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak fentanyl, może rozwinąć się tolerancja na produkt.

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego PecFent może prowadzić do wystąpienia zaburzenia związanego ze stosowaniem opioidów (ang. *Opioid Use Disorder*, OUD). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe użycie produktu PecFent może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko wystąpienia OUD jest zwiększone u pacjentów z zaburzeniami związanymi z używaniem substancji (w tym nadużywaniem alkoholu) w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo), u osób aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie osobistym (np. duża depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem PecFent oraz w trakcie leczenia należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Należy zalecić pacjentom, że w razie wystąpienia tych objawów powinni zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Pacjenci będą wymagać monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych zachowania związanego z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd równocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). W przypadku pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

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

### Zespół serotoninowy

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu PecFent z produktami leczniczymi wpływającymi na serotonergiczne układy neuroprzekaźnikowe.

Potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z serotonergicznymi produktami leczniczymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), i z produktami leczniczymi, które zaburzają metabolizm serotoniny (w tym inhibitorami monoaminooksydazy [IMAO]). Może to wystąpić przy zalecanych dawkach (patrz punkt 4.5).

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 PecFent.

### Droga podania

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

### Stan jamy nosowej

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

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym centralny bezdech senny (ang. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko bezdechu CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów z CSA, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

#### Jednoczesne stosowanie ze środkami uspokajającymi

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PecFent i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z powodu tego ryzyka takie leki uspokajające należy przepisywać jednocześnie tylko pacjentom, u których inne opcje leczenia nie są możliwe. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu produktu leczniczego PecFent jednocześnie z lekami uspokajającymi należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej i sedacji.

W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów, aby zwracali uwagę na takie objawy (patrz punkt 4.5).

#### Substancje pomocnicze w produkcie PecFent

Produkt PecFent zawiera parahydroksybenzoosan propylu (E216). Parahydroksybenzoosan propylu może powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione) i w wyjątkowych przypadkach skurcz oskrzeli (w przypadku nieprawidłowego podania produktu leczniczego).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających hydroksymaślan sodu i produktów leczniczych zawierających fentanyl jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Leczenie hydroksymaślanem sodu należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia produktem PecFent.

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

Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z innymi opioidami, substancjami uspokajającymi lub nasennymi, znieczulającymi ogólnie, pochodnymi fenotiazyny, lekami trankwilizującymi, zwiotczającymi mięśnie szkieletowe, lekami gabapentynoidami (gabapentyną i pregabalina) przeciwhistaminowymi o działaniu uspokajającym oraz alkoholem może prowadzić do addytywnego działania hamującego. Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leków uspokajających, a czas ich jednoczesnego stosowania powinien być ograniczony (patrz punkt 4.4).

#### Serotoninerгіczne produkty lecznicze:

Jednoczesne podawanie fentanylu z serotoninerгіcznymi produktami leczniczymi, takim jak selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitor zwrotnego wychwyty

serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitor monoaminooksydazy (MAO), może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, który potencjalnie zagraża życiu.

Produkt PecFent nie jest zalecany do stosowania u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 14 dni przyjmowali inhibitory monoaminooksydazy (MAO), ponieważ odnotowano poważne i nieprzewidywalne nasilenie działania opioidowych leków przeciwbólowych podczas stosowania z inhibitorami MAO.

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

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

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

##### Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka matki i może powodować uspokojenie polekowe oraz depresję oddechową u karmionego piersią dziecka. Fentanyl nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią, i karmienia piersią nie należy wznawiać przed upływem 5 dni od ostatniego podania fentanylu.

##### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu fentanylu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Opioidowe substancje przeciwbólowe mogą wpływać na umysłową i (lub) fizyczną zdolność do prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaobserwowano następujące działania niepożądane w czasie stosowania produktu PecFent **i (lub) innych związków zawierających fentanyl** w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu (częstość występowania zdefiniowana jest jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)).

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

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

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Drżenia mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bezmocz Dyzuria Białkomocz Trudności w oddawaniu moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok pochwowy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w klatce piersiowej o pochodzeniu innym niż sercowe Astenia Dreszcze Obrzęk twarzy Obrzęk obwodowy Zaburzenia chodu Gorączka Zmęczenie Złe samopoczucie Pragnienie	Zespół odstawienny* Zespół z odstawienia u noworodków, tolerancja na lek
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie liczby płytek krwi Zwiększenie masy ciała	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki Celowe nieprawidłowe stosowanie leków Nieprawidłowe leczenie	

\* Objawy z odstawienia opioidów, takie jak nudności, wymioty, biegunka, stany lękowe, dreszcze, drżenie i pocenie się były obserwowane podczas stosowania fentanylu wchłanianego poprzez błonę śluzową

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Tolerancja

W wyniku wielokrotnego stosowania może rozwinąć się tolerancja.

##### Uzależnienie od leku

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego PecFent może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet po podaniu w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się zmieniać w zależności od czynników ryzyka występujących u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

##### 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przewiduje się, że objawy przedawkowania fentanylu podawanego donosowo są podobne do występujących po dożylnym podaniu fentanylu i innych opioidów i odpowiadają jego nasilonemu

działaniu farmakologicznemu z najcięższym działaniem w postaci depresji oddechowej. Znane są także przypadki występowania śpiączki.

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

Po przedawkowaniu fentanylu obserwowano także występowanie toksycznej leukoencefalopatii.

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

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

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

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

W przypadku przedawkowania fentanylu obserwowano przypadki oddechu Cheyne'a i Stokesa, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

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

### Działanie farmakodynamiczne

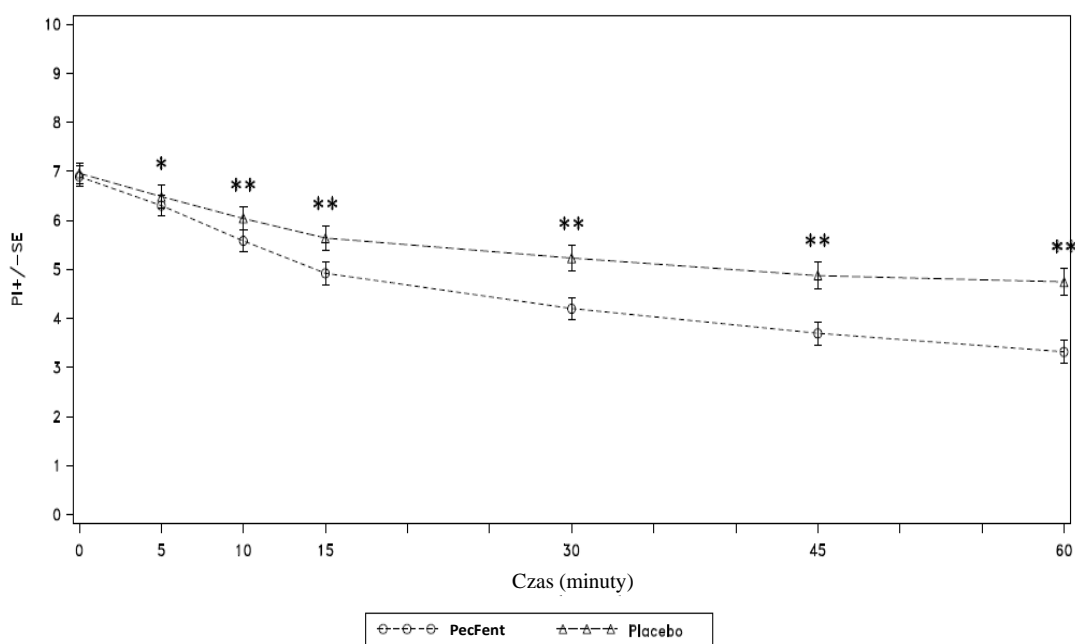
Badanie krzyżowe o charakterze podwójnie ślepej próby, randomizowane, kontrolowane z wykorzystaniem placebo zostało przeprowadzone na 114 pacjentach, którzy podczas leczenia podtrzymującego opioidami doświadczali średnio 1 do 4 epizodów bólu przebijającego na dobę. Pacjenci zostali włączeni do początkowej,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

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

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

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

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



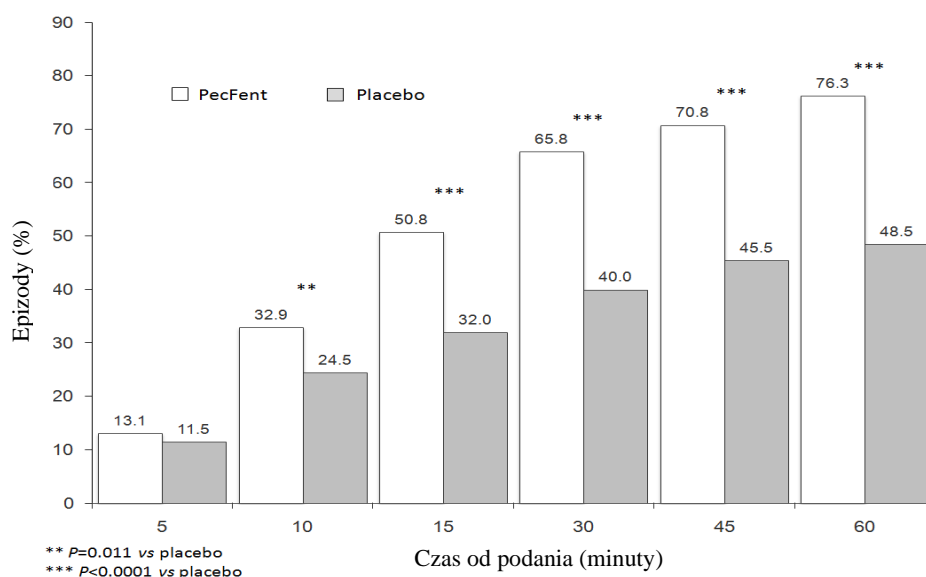
Uwaga: Wartości Intensywności Bólu (średnia dla średnich jednostkowych) po podaniu produktu PecFent lub placebo.

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

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

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

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



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

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Ogólne wprowadzenie

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

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

### Wchłanianie

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

Najważniejsze parametry farmakokinetyczne zostały przedstawione w poniższej tabeli.

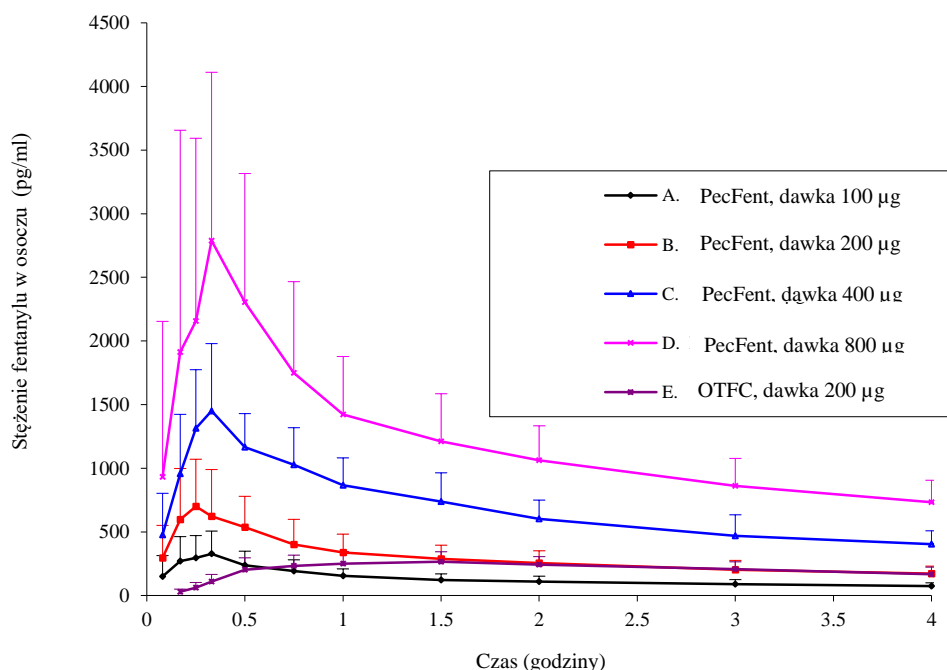
Parametry farmakokinetyczne i dorosłych pacjentów otrzymujących produkt PecFent lub OTFC

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

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

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

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



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

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

#### Dystrybucja

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

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

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

Rozkład fentanylu po podaniu donosowym produktu PecFent nie został scharakteryzowany w badaniu rozkładu masy. Mniej niż 7 % podanej dawki fentanylu wydalane jest z moczem w postaci

niezmienionej substancji czynnej. Około 1 % dawki wydalane jest z kałem w postaci niezmienionej substancji czynnej. Metabolity wydalane są z głównie z moczem, natomiast wydalanie z kałem pełni mniejszą rolę.

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

#### Liniiowość lub nieliniiowość

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

Badania na samicach szczurów, przy ekspozycji pre- oraz postnatalnej wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność zarodków w dawkach powodujących ciężką toksyczność matczyną. Późniejsze badania wykazały, że dawki toksyczne dla matek w potomstwie F1 spowodowały opóźnienie rozwoju fizycznego, czucia, odruchów i zachowania. Obserwowane działanie może być pośrednim skutkiem zmiany opieki matczynej i (lub) zmniejszoną laktacją lub bezpośrednim wpływem fentanylu na potomstwo.

Badania nad rakotwórczością (26-tygodniowy alternatywny biotest u myszy transgenicznym Tg.AC; dwuletnie podskórne badania nad karcinogennością u szczurów) fentanylu nie wykazało 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**

Pektyna (E440)

Mannitol (E421)

Alkohol fenyletylowy

Propylu parahydroksybenzoesan (E216)

Sacharoza

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

Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

#### Butelka zawierająca 2 dawki

18 miesięcy

Po przygotowaniu butelki do użycia wykorzystać w ciągu 5 dni.

#### Butelka zawierająca 8 dawek

3 lata

Po pierwszym użyciu: 60 dni

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

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

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

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (przezroczyste szkło typu I) z załączoną pompką z miarką, z przyłączonym dźwiękowym licznikiem dawek oraz nakrywką ochronną (nieprzezroczysta, biała nakrywka na butelce zawierającej 2 dawki i półprzezroczysta nakrywka na butelce zawierającej 8 dawek). W każdym przypadku produkt zapakowany jest w zabezpieczające przed dziećmi opakowanie w kształcie muszli.

Butelki zawierają:

0,95 ml, co pozwala na podanie 2 pełnych rozpyleń

lub

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

Butelki w zabezpieczających przed dziećmi opakowaniach dostarczane są w tekturowych pudełkach zawierających:

W przypadku butelek zawierających 2 dawki: 1 butelkę.

W przypadku butelek zawierających 8 dawek: 1, 4 lub 12 butelek.

Nie wszystkie rodzaje butelek i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

- Pacjenci oraz ich opiekunowie muszą zostać poinformowani, aby poprawnie usuwać niewykorzystane, częściowo wykorzystane lub całkowicie wykorzystane butelki produktu PecFent. Należy poinformować pacjenta, jak poprawnie wykonać tę czynność.
- Jeżeli w butelce znajdują się jakiegokolwiek lecznicze dawki produktu należy poinformować pacjenta, aby usunął je w następujący sposób:

#### Butelka zawierająca 2 dawki:

- Rozpylać w kierunku od siebie (oraz jakichkolwiek innych osób) i usunąć pozostałości aerozolu do momentu pokazania się czerwonej cyfry "2" w okienku licznika oraz braku pełnych leczniczych dawek produktu w butelce.
- Po przejściu licznika do cyfry "2", pacjent powinien kontynuować naciskanie pompki (pojawi się zwiększony opór) w sumie czterokrotnie, w celu usunięcia jakichkolwiek pozostałości leku z butelki.

- Po rozpyleniu 2 dawek leczniczych, pacjent nie będzie słyszał kliknięcia licznika i nie nastąpi przejście licznika poza cyfrę „2”. Dalsze rozpylenia nie będą zawierać pełnej dawki leczniczej i **nie powinny** być wykorzystywane w leczeniu.

**Butelka zawierająca 8 dawek:**

- Rozpylać w kierunku od siebie (oraz jakichkolwiek innych osób) i usunąć pozostałości aerozolu do momentu pokazania się czerwonej cyfry „8” w okienku licznika oraz braku pełnych leczniczych dawek produktu w butelce.
- Po przejściu licznika do cyfry „8”, pacjent powinien kontynuować naciskanie pompki (pojawi się zwiększony opór) w sumie czterokrotnie, w celu usunięcia jakichkolwiek pozostałości leku z butelki.
- Po rozpyleniu 8 dawek leczniczych, pacjent nie będzie słyszał kliknięcia licznika i nie nastąpi przejście licznika poza cyfrę „8”. Dalsze rozpylenia nie będą zawierać pełnej dawki leczniczej i **nie powinny** być wykorzystywane w leczeniu.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Niemcy

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2010  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lipiec 2015

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.