

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PecFent 100 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Lösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1.000 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)  
Ein Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 100 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat)  
Jede Flasche enthält 1,55 ml (1,55 mg Fentanyl) und gewährleistet so die Abgabe von acht Sprühstößen zu je 100 Mikrogramm

### Sonstige Bestandteile

Jeder Sprühstoß enthält 0,02 mg Propylpara-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.

Eine Dosis PecFent kann entweder durch die Applikation von einem Sprühstoß (Dosen zu 100 Mikrogramm oder 400 Mikrogramm) oder zwei Sprühstößen (Dosen zu 200 Mikrogramm oder 800 Mikrogramm) derselben Dosisstärke (entweder die 100-Mikrogramm- oder die 400-Mikrogramm-Wirkstärke) 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 Durchbruchschmerzepisode mit PecFent behandelt wird.

#### 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 (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 Fentanylpräparat auf ein anderes

Zwischen verschiedenen nicht-retardierten Fentanylpräparaten 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 Fentanylpräparat 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 Präparat 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.

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

#### Absetzen der Therapie

PecFent sollte sofort abgesetzt werden, wenn es bei dem Patienten zu keinen Durchbruchschmerzepisoden 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.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PecFent bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Anwendung bei älteren 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).

#### Art der Anwendung

PecFent darf ausschließlich nasal angewendet werden.

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

Siehe Tabelle auf Seite 2

Erforderliche Dosis (Mikrogramm)	Wirkstärke 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

Bei der Anwendung sollte die Flasche erst unmittelbar vor Gebrauch aus dem kindergesicherten Behälter entnommen und die Schutzkappe entfernt werden. Vor Erstanwendung muss die Flasche zum Gebrauch 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).

Wenn das Arzneimittel fünf Tage lang nicht angewendet wurde, muss die Flasche zuerst durch Auslösen eines Sprühstoßes für den Gebrauch vorbereitet werden. Die Flasche soll 60 Tage nach dem Anbrechen verworfen werden.

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 Applikation 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 Behälter 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.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Daher muss PecFent für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

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.

#### 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 Atemdepression 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 CO<sub>2</sub>-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.

Bei Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie ist besondere Vorsicht geboten.

#### Missbrauchspotenzial und Toleranz

Unter wiederholter Anwendung von Opioiden wie Fentanyl können sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Allerdings ist eine iatrogen hervorgerufene Sucht nach therapeutischer Anwendung von Opioiden selten.

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 verabreicht 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 Monoaminoxidase[MAO]-Hemmern), kann sich ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom ausbilden. Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten (s. 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 abbrechen.

#### Art der Anwendung

PecFent ist ausschließlich zur intranasalen 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.

#### Sonstige Bestandteile von PecFent

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fentanyl wird vorwiegend über das Cytochrom-P450-3A4-Isoenzymsystem (CYP3A4) metabolisiert. Daher können potenziell Wechselwirkungen auftreten, wenn PecFent gleichzeitig mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung weiterer ZNS-dämpfender Arzneimittel, darunter weitere Opiode, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Skelettmuskelrelaxantien, sedierende Antihistaminika und Alkohol, kann es zu additiven dämpfenden Wirkungen kommen.

##### Serotonerge Arzneimittel

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

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 vasokonstriktischen 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 vasokonstriktischen 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 verabreichten 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 48 Stunden 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

Zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt.

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

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

Unter der Anwendung von PecFent sind die für Opiode typischen Nebenwirkungen zu erwarten. Im Verlauf der Anwendung des Arzneimittels verschwinden die meisten dieser Nebenwirkungen wieder bzw. nehmen an Intensität ab. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Atemdepression (die möglicherweise zu einer Apnoe oder Atem-

stillstand 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.

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

Siehe Tabelle auf Seite 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn. Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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 das dabei auftretende schwerwiegendste Symptom die Atemdepression ist.

Zu den Sofortmaßnahmen bei einer Opioid-Überdosierung gehören das Offenhalten der Atemwege, die körperliche und verbale Stimulation 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 soll Naloxon intravenös oder sollen 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. Zur Anwendung soll die Fachinformation des jeweiligen Opioidantagonisten konsultiert werden.

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie Nasopharyngitis Pharyngitis Rhinitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation Hyperglykämie Verminderter Appetit Gesteigerter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen	Desorientiertheit	Arzneimittelmissbrauch Delirium Halluzinationen Verwirrheitszustand Depression Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung Angst Gehobene Stimmung Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie Schwindel Somnolenz Kopfschmerzen	Bewusstseinsverlust Bewusstseinsstrübung Konvulsion Ageusie Anosmie Gedächtnisstörung Parosmie Sprachstörung Sedierung Lethargie Tremor	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Zyanose	
Gefäßerkrankungen		Herz-Kreislauf-Insuffizienz Lymphödem Hypotonie Hitzewallungen	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Epistaxis Rhinorrhoe Nasenbeschwerden	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	Darmp perforation Peritonitis Orale Hypoästhesie Orale Parästhesie Diarrhoe Würgereiz Bauchschmerzen Zungenstörung Ulzeration der Mundschleimhaut Dyspepsie Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	Pruritus	Hyperhidrose Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie Muskelzucken	

Fortsetzung auf Seite 5



## Fortsetzung Tabelle

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Anurie Dysurie Proteinurie Harnverzögerung	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vaginalblutung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Nichtkardial bedingte Schmerzen im Brustkorb Asthenie Schüttelfrost Gesichtsödem Peripheres Ödem Gangstörung Fieber Müdigkeit Unwohlsein Durst	
Untersuchungen		Verminderte Thrombozytenzahl Gewichtszunahme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz Vorsätzlicher Arzneimittelmisbrauch Anwendungsfehler	

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  $C_{max}$ -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.

Obwohl eine die Atmung beeinträchtigende Muskelrigidität nach der Anwendung von PecFent nicht beobachtet wurde, ist dies bei Fentanyl und anderen Opioiden möglich. In einem solchen Fall ist die die Atmung beeinträchtigende Muskelrigidität durch assistierte Beatmung, mit einem Opioidantagonisten oder als letzte verbleibende Alternative mit einer die Neuromuskulatur blockierenden Substanz zu behandeln.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das in erster Linie mit dem  $\mu$ -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.

#### 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 Durchbruchschmerzepisoden in zufälliger Reihenfolge entweder mit PecFent (7 Episoden) oder mit Placebo (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 Applikation (SPID<sub>30</sub>). Diese Differenz betrug in den mit PecFent behandelten Episoden 6,57 gegenüber 4,45 unter Placebo ( $p < 0,0001$ ). Die SPID bei den mit PecFent behandelten Episoden unterschied sich auch 10, 15, 45 und 60 Minuten nach der Applikation signifikant von Placebo.

Die mittleren Schmerzintensitätsscores (73 Patienten) für alle mit PecFent behandelten Episoden (459 Episoden) waren im Vergleich zu den mit Placebo (200 Episoden) behandelten 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Applikation signifikant niedriger (siehe Abbildung 1 auf Seite 6).

Die gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit von PecFent wurde untermauert durch Daten zu sekundären Endpunkten, darunter die Anzahl der Durchbruchschmerzepisoden mit klinisch bedeutsamer Schmerzlinderung, definiert als Reduktion des Schmerzintensitätsscores um mindestens 2 (Abbildung 2 auf Seite 6).

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-retardierten Morphinsulfat (IRMS) überlegen. 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) war bei 9,4 % der 459 mit PecFent behandelten, bei 73 Patienten aufgetretenen Durchbruchschmerzepisoden innerhalb von 60 Minuten nach Applikation die Anwendung einer zusätzlichen (Notfall)medikation erforderlich. 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 Einleitung

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 ( $C_{max}$ ), wobei diese bereits nach kurzer Zeit ( $T_{max}$ ) erreicht wird.

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

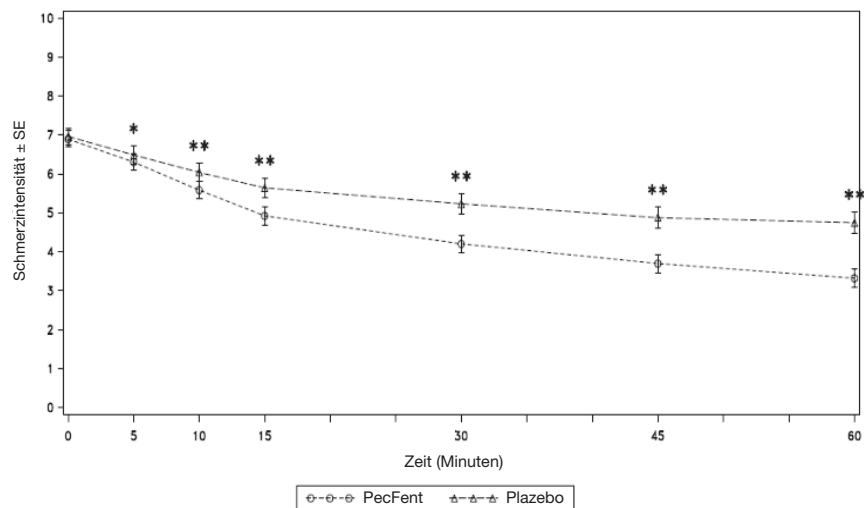
#### Resorption

In einer pharmakokinetischen Studie, in der PecFent (100, 200, 400 und 800 Mikrogramm) mit oral-transmukosal verabreichtem Fentanylcitrat (OTFC, 200 Mikrogramm) verglichen wurde, zeigte sich, dass Fentanyl nach intranasaler Einmalgabe von PecFent mit einer medianen  $T_{max}$  zwischen 15 und 21 Minuten rasch resorbiert wurde (bei OTFC betrug die  $T_{max}$  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.

In den verschiedenen Dosisstufen zeigte sich ein ähnlicher Verlauf mit entsprechend höheren Plasma-Fentanylsiegeln in höheren Dosisstufen. Im Dosisbereich von 100 Mikrogramm bis 800 Mikrogramm wurde für die  $C_{max}$  und die Fläche unter der Kurve (AUC) eine Dosisproportionalität nachgewiesen (siehe Abbildung 3 auf Seite 7). Bei der Umstellung von einem anderen Fentanylpräparat auf PecFent zur Behandlung von Durchbruchschmerzen ist mit PecFent eine unabhängige Dosistitration vorzunehmen, da die Bioverfügbarkeit zwischen verschiedenen Präparaten signifikante Unterschiede aufweist.

Abbildung 1: Mittlere ( $\pm$  SE) Schmerzintensitätsscores zu jedem Zeitpunkt (mITT-Kollektiv)

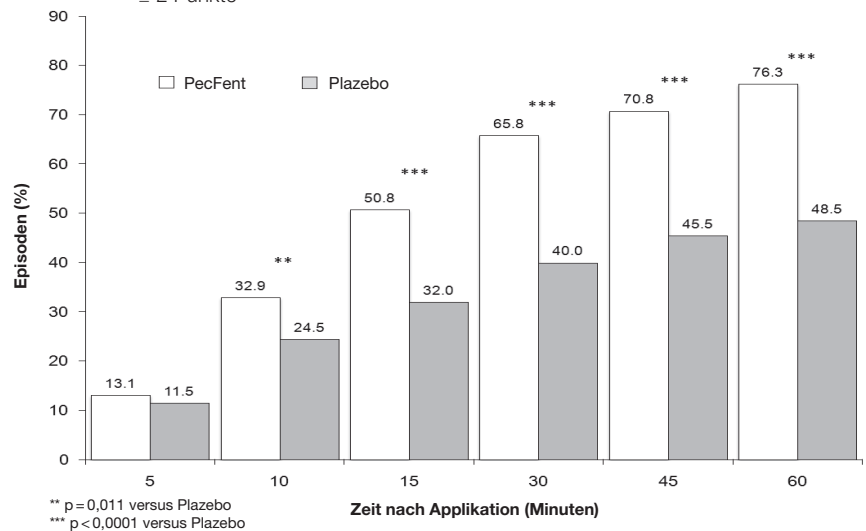


Hinweis: Schmerzintensitätsscores (Mittelwert der Patientenmittelwerte) nach Applikation von **PecFent** bzw. Placebo.

\* Nachweis eines signifikanten Unterschieds zum Niveau  $\alpha \leq 0,05$  zwischen **PecFent** und Placebo zu diesem Zeitpunkt.

\*\* Nachweis eines signifikanten Unterschieds zum Niveau  $\alpha \leq 0,01$  zwischen **PecFent** und Placebo zu diesem Zeitpunkt.

Abbildung 2: Klinisch bedeutsame Schmerzlinderung – PecFent versus Placebo: % der bei den Patienten aufgetretenen Episoden mit einer Reduktion der Schmerzintensität um  $\geq 2$  Punkte



\*\*  $p = 0,011$  versus Placebo  
\*\*\*  $p < 0,0001$  versus Placebo

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.

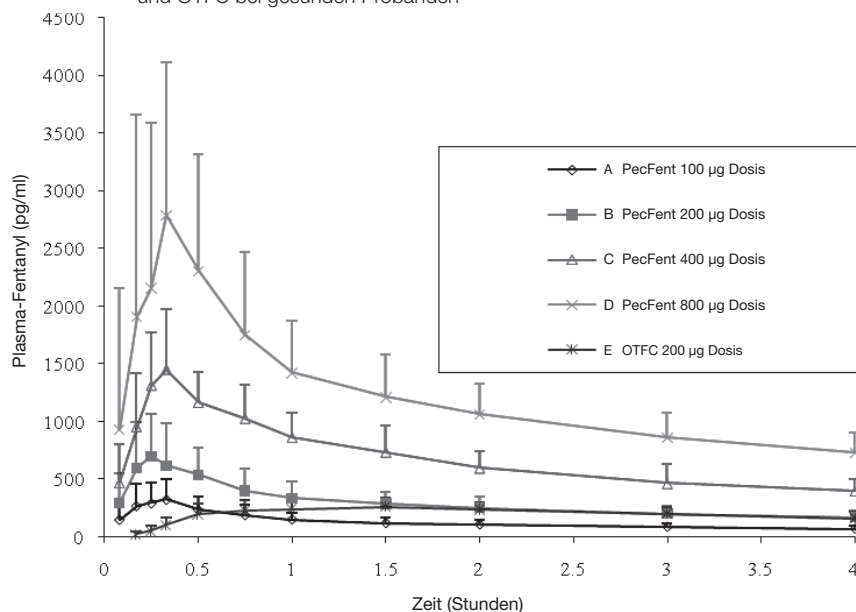
Beim Vergleich des unbelasteten Zustands mit dem akut belasteten Zustand fand sich

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.

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



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 Applikation 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 Applikation 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.

### 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 durchgeführte Toxizitätsstudien zur embryofetalen Entwicklung ließen bei Verabreichung 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 Rat-

ten) 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-para-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

3 Jahre

Nach erstmaliger Anwendung: 60 Tage  
Wenn das Arzneimittel fünf Tage lang nicht angewendet wurde, muss die Flasche zuerst durch Auslösen eines Sprühstoßes für den Gebrauch vorbereitet werden. Der Patient sollte angewiesen werden, das Datum der erstmaligen Anwendung in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Etikett des kindergesicherten Behältnisses zu notieren.

### 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 Dosizzähler und einer Schutzkappe. Verpackt in einem zweischaligen kindergesicherten Behältnis.

Jede Flasche enthält 1,55 ml und gewährleistet so die Abgabe von 8 vollständigen Sprühstoßen.

Die in kindergesicherten Behältnissen gelieferten Flaschen stehen in Umkartons mit 1, 4 oder 12 Flaschen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle 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:

- 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.
- Sollten sich in der Flasche noch unverbrauchte Reste des Arzneimittels befinden, so ist der Patient anzuweisen, diese durch Versprühen zu beseitigen, wobei die Flasche so gehalten werden muss, dass sie vom Patienten (und von anderen Personen oder Tieren) weg weist und schließlich im Zählfenster der Flasche die rote Zahl „8“ erscheinen muss, aus der hervorgeht, dass aus der Flasche keine vollständigen therapeutischen Sprühstöße mehr abgegeben werden können.
- 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.
- 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

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
31. August 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

02. Juni 2014

### Lokaler Ansprechpartner:

Archimedes Pharma Germany GmbH  
Janderstr. 2  
68199 Mannheim  
Tel.: 0621-124 704-0

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt