

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PecFent 100 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione  
PecFent 400 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### PecFent 100 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione

Ogni mL di soluzione contiene 1.000 microgrammi di fentanil (come citrato)  
1 erogazione (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil (come citrato)

I flaconi contengono:

0,95 mL (950 microgrammi di fentanil) – flacone da 2 erogazioni  
oppure  
1,55 mL (1.550 microgrammi di fentanil) – flacone da 8 erogazioni

### PecFent 400 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione

Ogni mL di soluzione contiene 4.000 microgrammi di fentanil (come citrato)  
1 erogazione (100 microlitri) contiene 400 microgrammi di fentanil (come citrato)

Ogni flacone contiene 1,55 mL (6.200 microgrammi di fentanil)

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni erogazione contiene 0,02 mg di paraidrossibenzoato di propile (E216).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione (spray nasale)

Soluzione acquosa da limpida a praticamente limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

PecFent è indicato per il trattamento del Dolore Episodico Intenso (DEI - Breakthrough Pain) negli adulti già sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è un'esacerbazione transitoria del dolore che si aggiunge a un dolore di base persistente altrimenti controllato.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi sono i pazienti che assumono almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico l'ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e proseguito sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale abuso di fentanil.

## Posologia

PecFent deve essere titolato a una dose “efficace”, in grado di fornire un'adeguata analgesia e di ridurre al minimo le reazioni avverse, senza causare reazioni avverse eccessive (o intollerabili), per due episodi di DEI trattati consecutivamente. L'efficacia di una data dose deve essere valutata nel corso dei 30 minuti successivi.

I pazienti devono essere attentamente monitorati fino al raggiungimento di una dose efficace.

PecFent è disponibile in due dosaggi: 100 microgrammi/erogazione e 400 microgrammi/erogazione.

Una dose di PecFent può prevedere la somministrazione di 1 erogazione (dosi da 100 microgrammi o 400 microgrammi) o 2 erogazioni (dosi da 200 microgrammi o 800 microgrammi) dello stesso dosaggio (dosaggio da 100 microgrammi o 400 microgrammi).

I pazienti non devono usare più di 4 dosi al giorno. Dopo una dose, i pazienti devono attendere almeno quattro ore prima di trattare un altro episodio di DEI con PecFent.

PecFent può erogare dosi da 100, 200, 400 e 800 microgrammi, secondo lo schema seguente:

Dose richiesta (microgrammi)	Concentrazione del medicinale (microgrammi)	Quantità
100	100	Una erogazione somministrata in una narice
200	100	Una erogazione somministrata in ciascuna narice
400	400	Una erogazione somministrata in una narice
800	400	Una erogazione somministrata in ciascuna narice

### *Dose iniziale*

- La dose iniziale di PecFent per trattare episodi di DEI è sempre 100 microgrammi (una erogazione), anche nei pazienti che passano a PecFent da un precedente trattamento con altri prodotti contenenti fentanil per il DEI.
- I pazienti devono attendere almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di DEI con PecFent.

### *Metodo di titolazione*

- Ai pazienti deve essere prescritta una scorta per la titolazione iniziale di un flacone (2 erogazioni o 8 erogazioni) di PecFent 100 microgrammi/erogazione.
- I pazienti per i quali la dose iniziale è 100 microgrammi, e che hanno la necessità di aumentare la dose per l'assenza di effetto, possono essere istruiti ad utilizzare due erogazioni da 100 microgrammi (una in ciascuna narice) per l'episodio di DEI successivo. Se questa dose non è efficace, al paziente può essere prescritto un flacone di PecFent 400 microgrammi/erogazione, indicandogli di passare ad una erogazione da 400 microgrammi al successivo episodio di dolore. Se questa dose non è efficace, il medico potrà indicare al paziente di aumentare la dose a due erogazioni da 400 microgrammi (una in ciascuna narice).
- Dall'inizio del trattamento, i pazienti devono essere seguiti attentamente e la dose deve essere titolata fino al raggiungimento di quella efficace e confermata per due episodi di DEI trattati consecutivamente.

### *Titolazione nei pazienti che passano da un medicinale a base di fentanil a rilascio immediato ad un altro*

Potrebbero esserci differenze sostanziali nel profilo farmacocinetico dei medicinali a base di fentanil a rilascio immediato, che comportano differenze clinicamente importanti nella velocità e nella entità di assorbimento del fentanil. Pertanto, nel passaggio da un medicinale a base di fentanil indicato per il trattamento del dolore episodico intenso ad un altro, incluse le formulazioni intranasali, è essenziale che i pazienti siano sottoposti nuovamente a titolazione con il nuovo medicinale e non effettuino il passaggio secondo uno schema dose-per-dose (microgrammo-per-microgrammo).

### *Terapia di mantenimento*

Una volta stabilita la dose efficace durante la titolazione, i pazienti devono continuare ad assumere questa dose fino ad un massimo di 4 dosi al giorno.

### *Riaggiustamento della dose*

In generale, la dose di mantenimento di PecFent deve essere aumentata solo quando con la dose attuale non si ottiene un adeguato trattamento del DEI per diversi episodi consecutivi.

Una revisione della dose della terapia di base con oppioidi potrebbe essere necessaria se i pazienti presentano costantemente più di quattro episodi di DEI nelle 24 ore.

In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta oppure il trattamento con PecFent deve essere sostituito con un altro analgesico.

### *Durata e obiettivi del trattamento*

Prima di iniziare il trattamento con PecFent deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso, e un piano per la conclusione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, vi deve essere un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4). PecFent non deve essere utilizzato più a lungo del necessario.

### *Sospensione della terapia*

PecFent deve essere sospeso immediatamente se il paziente non manifesta più episodi di dolore intenso. Il trattamento del dolore di base persistente deve essere continuato come prescritto.

Se è richiesta l'interruzione della terapia con tutti gli oppioidi, il paziente deve essere seguito con attenzione dal medico, in quanto è necessaria una terapia di riduzione graduale degli oppioidi al fine di evitare la possibilità di effetti causati da un'improvvisa sospensione.

### *Popolazioni speciali*

#### *Anziani (di età superiore a 65 anni)*

Nel programma di studi clinici con PecFent, 104 (26,1%) pazienti avevano più di 60 anni, 67 (16,8%) più di 65 anni e 15 (3,8%) più di 75 anni. Non sono emerse indicazioni di una tendenza dei pazienti anziani a richiedere dosi inferiori o a manifestare un maggior numero di reazioni avverse.

Ciononostante, in considerazione dell'importanza della funzione renale ed epatica nel metabolismo e nella clearance di fentanil, l'uso di PecFent negli anziani richiede ulteriore cautela. Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di PecFent nei pazienti anziani.

#### *Insufficienza epatica o renale*

PecFent deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza epatica o renale moderata o severa (vedere paragrafo 4.4).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di PecFent nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

PecFent è unicamente per uso nasale.

Il flacone deve essere estratto dal contenitore a prova di bambino immediatamente prima dell'uso e il cappuccio di protezione deve essere rimosso. Prima del primo utilizzo, il flacone deve essere caricato tenendolo in posizione verticale e semplicemente premendo e rilasciando l'impugnatura su entrambi i lati dell'applicatore, fino a quando non appare una barra verde nella finestra contadosi (ciò dovrebbe avvenire dopo quattro erogazioni).

### Flacone da 2 erogazioni

Il flacone da 2 erogazioni non può essere ricaricato e, una volta utilizzate entrambe le dosi o qualora siano trascorsi più di 5 giorni dal caricamento, il flacone e il contenuto devono essere smaltiti come descritto al paragrafo 6.6.

### Flacone da 8 erogazioni

Se il prodotto non viene usato per 5 giorni, il flacone deve essere ricaricato spruzzando una volta. Al paziente deve essere raccomandato di scrivere la data del primo utilizzo nell'apposito spazio sull'etichetta del contenitore a prova di bambino.

Per somministrare PecFent, l'applicatore va inserito a una breve distanza (circa 1 cm) nella narice e puntato leggermente verso il ponte del naso. L'erogazione viene quindi somministrata premendo e rilasciando l'impugnatura su entrambi i lati dell'applicatore. Si udirà un clic e il numero visualizzato sul contadosi avanzerà di uno.

I pazienti devono essere avvisati che potrebbero non avvertire l'erogazione somministrata e, per confermare l'effettiva erogazione, devono quindi fare affidamento sul clic udibile e sull'avanzamento del numero sul contadosi.

Le gocce di PecFent nebulizzate formano un gel all'interno del naso. I pazienti devono essere avvertiti di non soffiarsi il naso subito dopo la somministrazione di PecFent.

Il cappuccio di protezione deve essere riposizionato dopo ogni utilizzo e il flacone deve essere riposto nel contenitore a prova di bambino per una conservazione sicura.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi, poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Severa depressione respiratoria o severe pneumopatie ostruttive.

Trattamento del dolore acuto diverso dal DEI.

Pazienti trattati con medicinali contenenti sodio oxibato.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa dei rischi, inclusi gli esiti fatali, associati all'esposizione accidentale, all'uso improprio e all'abuso, è necessario raccomandare ai pazienti e alle persone che li assistono di conservare PecFent in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altri.

I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere informati che PecFent contiene un principio attivo in una quantità tale da poter risultare fatale per un bambino.

Al fine di ridurre i rischi di reazioni avverse correlate agli oppioidi e di individuare la dose efficace, è indispensabile che gli operatori sanitari monitorino attentamente i pazienti durante il processo di titolazione.

È importante che il trattamento con oppioidi a lunga durata d'azione, impiegato per il dolore persistente del paziente, sia stabilizzato prima di iniziare la terapia con PecFent.

##### Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di insufficiente controllo del dolore in risposta a un aumento della dose di fentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicato ridurre la dose, interrompere il trattamento o rivedere il trattamento con fentanil.

##### Depressione respiratoria

Esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa associato all'uso di fentanil. I pazienti con dolore sottoposti a terapia cronica con oppioidi sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria, pertanto il rischio di depressione respiratoria in questi pazienti è ridotto. L'uso concomitante di deprimenti del sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

##### Pneumopatie croniche

Nei pazienti con pneumopatie croniche ostruttive, fentanil può causare reazioni avverse più gravi. In tali pazienti, gli oppioidi possono ridurre lo stimolo respiratorio e aumentare la resistenza delle vie aeree.

##### Aumento della pressione endocranica

PecFent deve essere somministrato solo con estrema cautela nei pazienti che potrebbero essere particolarmente sensibili agli effetti endocranici della ritenzione di CO<sub>2</sub>, ad esempio quelli che evidenziano un aumento della pressione endocranica o un'alterazione dello stato di coscienza. Gli oppioidi possono confondere il decorso clinico dei pazienti con trauma cranico e devono essere usati solo se clinicamente giustificato.

##### Cardiopatie

Fentanil può indurre bradicardia. PecFent deve essere quindi usato con cautela nei pazienti con bradiaritmie pregresse o preesistenti.

##### Insufficienza epatica o renale

Inoltre, PecFent va somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale. L'impatto dell'insufficienza epatica e renale sulla farmacocinetica del medicinale non è stato valutato; tuttavia, con la somministrazione endovenosa si è evidenziata un'alterazione della clearance di fentanil nell'insufficienza epatica o renale, a causa delle alterazioni della clearance metabolica e delle proteine plasmatiche. Pertanto, occorre usare particolare cautela durante il processo di titolazione nei pazienti con insufficienza epatica o renale moderata o severa.

Attenta considerazione deve essere prestata ai pazienti con ipovolemia e ipotensione.

### Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi, quali fentanil, possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

L'uso ripetuto di PecFent può portare a disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder*, OUD). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di PecFent può provocare sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), negli attuali utilizzatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con PecFent e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente gli obiettivi e un piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

Sarà necessario monitorare i pazienti per rilevare eventuali segni di comportamento di ricerca di sostanze d'abuso (ad es. richieste troppo precoci di rinnovi). Ciò comprende la revisione degli oppioidi e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine) assunti in concomitanza. Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si deve considerare il consulto con uno specialista in dipendenze.

Gli atleti devono essere informati che il trattamento con fentanil potrebbe comportare la positività ai test antidoping.

### Sindrome serotoninica

Si raccomanda cautela quando PecFent viene somministrato congiuntamente a medicinali che agiscono sul sistema dei neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninica potenzialmente fatale può svilupparsi in caso di uso congiunto con medicinali serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, SNRI), oltre che con medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino-ossidasi [*Monoamine Oxidase Inhibitors*, IMAO]). Questo può accadere alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.5).

La sindrome serotoninica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es. iperreflessia, incoordinazione, rigidità), e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninica, il trattamento con PecFent deve essere interrotto.

### Via di somministrazione

PecFent è destinato unicamente all'uso nasale e non deve essere somministrato per altre vie. A causa delle proprietà chimico-fisiche degli eccipienti contenuti nella formulazione, deve essere evitata in particolare l'iniezione endovenosa o endoarteriosa.

### Disturbi nasali

Se il paziente manifesta episodi ricorrenti di epistassi o fastidio nasale durante l'assunzione di PecFent, deve essere considerata una modalità di somministrazione alternativa per il trattamento del dolore episodico intenso.

### Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, come apnea centrale nel sonno (*Central Sleep Apnoea*, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il

rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che manifestano CSA, bisogna considerare la riduzione della dose totale di oppioidi.

#### Uso concomitante con sedativi

L'uso concomitante di PecFent e medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Qualora si decida di prescrivere PecFent in concomitanza con medicinali sedativi, si deve utilizzare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per rilevare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione.

A tale riguardo, si raccomanda fortemente di avvisare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipienti di PecFent

PecFent contiene paraidrossibenzoato di propile (E216). Paraidrossibenzoato di propile può causare reazioni allergiche (verosimilmente tardive) e, in casi eccezionali, broncospasmo (se il medicinale non è correttamente somministrato).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'uso concomitante di medicinali contenenti sodio oxibato e fentanil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sodio oxibato deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con PecFent.

Fentanil è metabolizzato principalmente tramite il sistema dell'isoenzima 3A4 del citocromo P450 umano (CYP3A4), pertanto potrebbero verificarsi potenziali interazioni quando PecFent viene somministrato in concomitanza con medicinali che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione con medicinali che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di PecFent. L'uso concomitante di PecFent con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, succo di pompelmo e verapamil) può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil, causando potenzialmente gravi reazioni avverse da farmaco, inclusa depressione respiratoria fatale. I pazienti trattati con PecFent in concomitanza con moderati o forti inibitori del CYP3A4 devono essere attentamente monitorati per un periodo prolungato. Un aumento della dose deve essere effettuato con cautela.

L'uso concomitante di altri deprimenti del sistema nervoso centrale, inclusi altri oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti muscolo-scheletrici, gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin), antistaminici sedativi e alcol può produrre effetti depressivi additivi. L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Si deve utilizzare la dose efficace più bassa dei medicinali sedativi e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

#### Medicinali serotoninergici:

La somministrazione congiunta di fentanil con un medicinale serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino-ossidasi (MAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninica, una condizione potenzialmente fatale.



PecFent non è raccomandato per l'uso in pazienti che abbiano assunto inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto con gli analgesici oppioidi è stato segnalato un potenziamento forte e imprevedibile da parte degli IMAO.

Non è raccomandato l'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi (ad es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Essi hanno un'elevata affinità per i recettori degli oppioidi, con attività intrinseca relativamente bassa, pertanto, antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da sospensione nei pazienti dipendenti da oppioidi.

È stato dimostrato che l'uso concomitante di ossimetazolina per via nasale riduce l'assorbimento di PecFent (vedere paragrafo 5.2). Non è pertanto raccomandato l'uso concomitante di decongestionanti nasali vasocostrittori durante la titolazione, in quanto ciò potrebbe portare a titolare una dose superiore a quella richiesta per il paziente. Anche il trattamento di mantenimento con PecFent può essere meno efficace nei pazienti affetti da rinite, quando viene somministrato in concomitanza con un decongestionante nasale vasocostrittore. Se ciò accade, i pazienti devono essere avvisati di interrompere l'assunzione del decongestionante.

L'uso concomitante di PecFent e altri medicinali (diversi da ossimetazolina) somministrati per via nasale non è stato valutato negli studi clinici. Altri trattamenti per via nasale devono essere evitati entro 15 minuti dalla somministrazione di PecFent.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati relativi all'uso del fentanil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. PecFent non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

In seguito al trattamento a lungo termine, fentanil può causare sintomi da sospensione nel neonato. Si consiglia di non usare fentanil durante il travaglio e il parto (incluso il parto con taglio cesareo), perché fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto. Se si somministra PecFent, deve essere prontamente disponibile un antidoto per il bambino.

##### Allattamento

Fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel lattante. Fentanil non deve essere usato da donne che allattano e l'allattamento non deve essere ripreso fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

##### Fertilità

Non vi sono dati clinici sugli effetti di fentanil sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Gli analgesici oppioidi possono alterare la capacità mentale e/o fisica richiesta per guidare veicoli o usare macchinari.

Si deve raccomandare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari se compaiono sonnolenza, capogiri o disturbi visivi, o altre reazioni avverse che possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Con l'uso di PecFent sono da prevedersi le tipiche reazioni avverse degli oppioidi. Spesso queste reazioni cessano o si riducono di intensità con l'uso continuato del medicinale, quando il paziente viene titolato alla dose più idonea. Tuttavia, le reazioni avverse più gravi sono depressione respiratoria

(che può portare potenzialmente ad apnea o arresto respiratorio), depressione circolatoria, ipotensione e shock; tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare la comparsa di queste reazioni.

Gli studi clinici condotti con PecFent sono stati concepiti per valutare la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del DEI e tutti i pazienti erano anche sottoposti a terapie di base con oppioidi, ad esempio morfina a rilascio controllato o fentanil transdermico, per il dolore persistente. Pertanto, non è possibile separare in modo definitivo gli effetti dovuti esclusivamente a PecFent.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con PecFent **e/o con altri preparati contenenti fentanil** durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing (la frequenza è definita come molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
Infezioni ed infestazioni		Polmonite Nasofaringite Faringite Rinite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disidratazione Iperglicemia Diminuzione dell'appetito Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici	Disorientamento	Vaneggiamento (stato confusionale acuto) Allucinazioni Stato confusionale Depressione Disturbo da deficit di attenzione/iperattività Ansia Umore euforico Nervosismo	Insonnia Tossicodipendenza (dipendenza) Abuso di farmaci
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia Capogiri Sonnolenza Cefalea	Perdita di coscienza Depressione del livello di coscienza Convulsioni Ageusia Anosmia Deficit della memoria Parosmia Disturbo del linguaggio Sedazione Letargia Tremore	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	
Patologie cardiache		Cianosi	

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
Patologie vascolari		Insufficienza cardiovascolare Linfoedema Ipotensione Vampate di calore	Rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi Rinorrea Fastidio nasale (ad es. "bruciore al naso")	Ostruzione delle vie respiratorie superiori Dolore faringolaringeo Rinalgia Disturbi della mucosa nasale Tosse Dispnea Starnuti Congestione del tratto respiratorio superiore Congestione nasale Ipoestesia intranasale Irritazione della gola Scolo retronasale Secchezza nasale	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Vomito Nausea Costipazione	Perforazione intestinale Peritonite Ipoestesia orale Parestesia orale Diarrea Conati di vomito Dolore addominale Disturbi della lingua Ulcerazione della bocca Dispepsia Secchezza della bocca	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Iperidrosi Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Spasmi muscolari	
Patologie renali e urinarie		Anuria Disuria Proteinuria Minzione ritardata	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Emorragia vaginale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore toracico non cardiaco Astenia Brividi Edema facciale Edema periferico Disturbi dell'andatura Febbre Affaticamento Malessere Sete	Sindrome da sospensione* Sindrome di astinenza neonatale, tolleranza al farmaco

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
Esami diagnostici		Riduzione della conta piastrinica Aumento ponderale	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Uso improprio intenzionale di farmaci Errori terapeutici	

\* sintomi di astinenza da oppioidi tra cui nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione sono stati osservati in seguito ad assunzione di fentanil transmucosale.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Tolleranza

Con l'uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

##### Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di PecFent può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

Si prevede che i sintomi del sovradosaggio da fentanil per via nasale siano di natura simile a quelli provocati da fentanil per via endovenosa e altri oppioidi e sono un prolungamento della relativa azione farmacologica, con depressione respiratoria come effetto significativo più grave. Può verificarsi anche coma.

Il trattamento immediato del sovradosaggio da oppioidi prevede l'assicurazione della pervietà delle vie respiratorie, la stimolazione fisica e verbale del paziente, la valutazione del livello di coscienza, dello stato della ventilazione e circolatorio, e la ventilazione assistita (supporto ventilatorio), se necessario.

Con il sovradosaggio di fentanil è stata osservata anche leucoencefalopatia tossica.

Per il trattamento del sovradosaggio (ingestione accidentale) nei soggetti mai trattati con oppioidi, è necessario raggiungere un accesso endovenoso e utilizzare naloxone o altri antagonisti degli oppioidi, come clinicamente indicato. La durata della depressione respiratoria in seguito a un sovradosaggio può essere superiore a quella degli effetti dell'azione dell'antagonista degli oppioidi (ad es. l'emivita del naloxone varia da 30 a 81 minuti) e potrebbe essere necessario ripetere la somministrazione. Per informazioni dettagliate su tale utilizzo, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del singolo antagonista degli oppioidi.

Per il trattamento del sovradosaggio in pazienti in terapia con oppioidi, è necessario ottenere un accesso endovenoso. L'uso prudente di naloxone o un altro antagonista degli oppioidi può essere giustificato in alcuni casi, ma è associato al rischio di accelerazione della sindrome da sospensione acuta.

Va notato che, sebbene si siano osservati aumenti statisticamente significativi dei livelli di  $C_{max}$  dopo una seconda dose di PecFent somministrata una o due ore dopo la dose iniziale, questo aumento non è considerato sufficientemente elevato da indicare il probabile verificarsi di un accumulo o

sovraesposizione clinicamente preoccupanti, fornendo un ampio margine di sicurezza per l'intervallo di somministrazione raccomandato di quattro ore.

Sebbene non si sia osservata rigidità muscolare che interferisca con la respirazione in seguito all'uso di PecFent, ciò è possibile con fentanil ed altri oppioidi. Se ciò si verifica, il trattamento prevede l'impiego di ventilazione assistita, di un antagonista degli oppioidi e, come alternativa finale, di un bloccante neuromuscolare.

Casi di respiro di Cheyne-Stokes sono stati osservati con il sovradosaggio di fentanil, in particolare nei pazienti con anamnesi positiva di insufficienza cardiaca.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; oppioidi; derivati della fenilpiperidina, codice ATC: N02AB03.

#### Meccanismo d'azione

Fentanil è un analgesico oppioide che interagisce principalmente con il recettore  $\mu$  degli oppioidi. Le sue principali azioni terapeutiche sono l'analgesia e la sedazione. Gli effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, costipazione, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadi. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici.

#### Effetti farmacodinamici

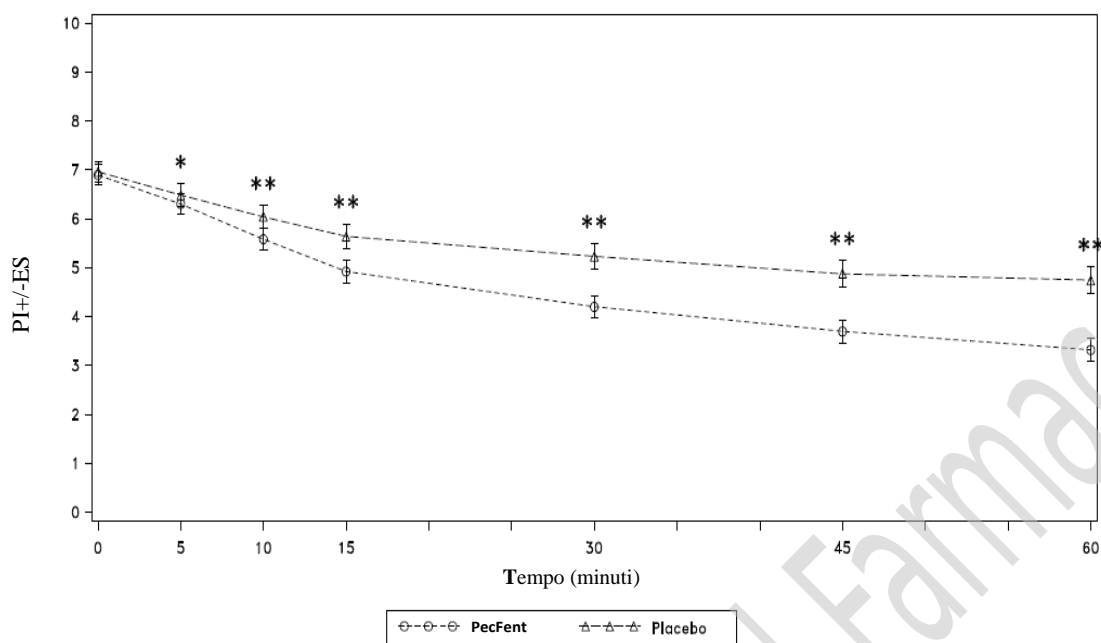
È stato condotto uno studio crossover, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, nel quale 114 pazienti che manifestavano in media da 1 a 4 episodi di dolore intenso (DEI) al giorno durante la terapia di mantenimento con oppioidi, sono stati arruolati in una iniziale fase di titolazione in aperto al fine di individuare una dose efficace di PecFent (Studio CP043). I pazienti arruolati nella fase in doppio cieco sono stati trattati per un numero massimo di 10 episodi di DEI con PecFent (7 episodi) o placebo (3 episodi) in ordine casuale.

Dei pazienti inseriti nella fase di titolazione, solo 7 (6,1%) non sono giunti a una dose efficace a causa dell'assenza di efficacia, mentre 6 (5,3%) si sono ritirati a causa di eventi avversi.

L'endpoint primario era il confronto tra la somma delle differenze dell'intensità del dolore 30 minuti dopo la somministrazione (SPID<sub>30</sub>), che era pari a 6,57 negli episodi trattati con PecFent rispetto a 4,45 per il placebo ( $p < 0,0001$ ). La SPID per gli episodi trattati con PecFent è stata inoltre significativamente diversa rispetto al placebo a 10, 15, 45 e 60 minuti dalla somministrazione.

I punteggi medi dell'intensità del dolore (73 pazienti) per tutti gli episodi trattati con PecFent (459 episodi), rispetto a quelli trattati con placebo (200 episodi), erano significativamente inferiori, a 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minuti dalla somministrazione (vedere Figura 1).

Figura 1: Punteggi medi dell'intensità del dolore ( $\pm$  ES) ad ogni punto di rilevazione temporale (popolazione mITT)



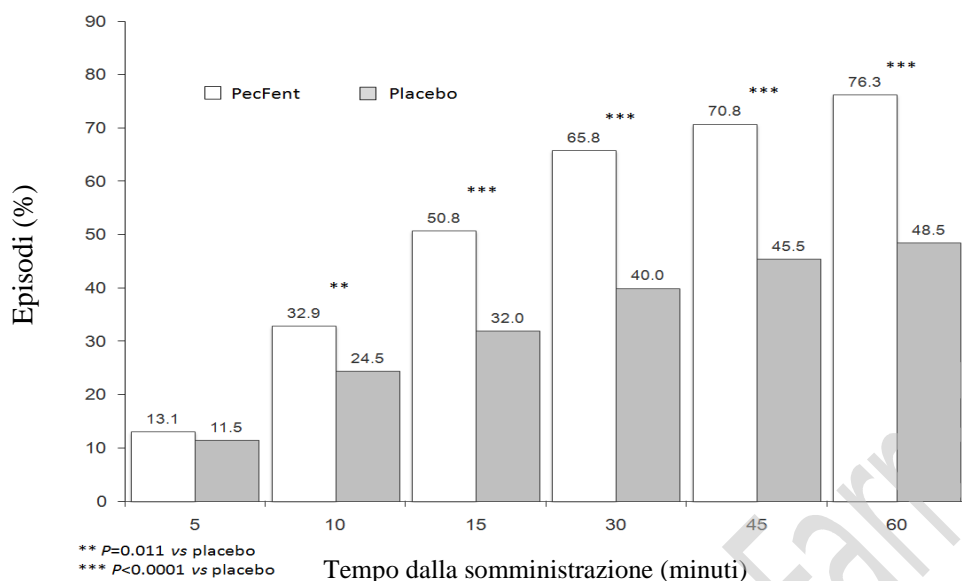
**Nota:** Punteggi di intensità del dolore (media delle medie dei soggetti) dopo somministrazione di **PecFent** e placebo.

\* Differenza significativa rilevata al livello alfa  $\leq 0,05$  tra **PecFent** e placebo in tale punto di rilevazione temporale.

\*\* Differenza significativa rilevata al livello alfa  $\leq 0,01$  tra **PecFent** e placebo in tale punto di rilevazione temporale.

La superiore efficacia di PecFent rispetto al placebo è stata corroborata dai dati derivanti dagli endpoint secondari, incluso il numero di episodi di DEI con sollievo clinicamente significativo del dolore, definito come riduzione del punteggio dell'intensità del dolore almeno pari a 2 (Figura 2).

Figura 2: Sollievo clinicamente significativo del dolore– PecFent vs. placebo: % di episodi dei pazienti con riduzione  $\geq 2$  punti dell'intensità del dolore



In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco di confronto (Studio 044), di disegno simile allo Studio 043, condotto in pazienti tolleranti agli oppioidi con dolore oncologico episodico intenso trattati con dosi stabili di oppioidi regolarmente somministrati, PecFent si è dimostrato superiore a morfina solfato a rilascio immediato (IRMS). La superiorità è stata dimostrata dall'endpoint primario, la differenza nell'intensità del dolore entro 15 minuti, che era pari a 3,02 nei pazienti trattati con PecFent rispetto a 2,69 nei pazienti trattati con IRMS ( $p=0,0396$ ).

In uno studio di sicurezza a lungo termine, in aperto (Studio 045), 355 pazienti sono stati inseriti in una fase di trattamento di 16 settimane, durante la quale 42.227 episodi di DEI oncologico sono stati trattati con PecFent. Cento di questi pazienti hanno continuato il trattamento fino a 26 mesi in una fase di estensione. Dei 355 pazienti trattati nella fase in aperto, il 90% non ha richiesto un aumento della dose.

Nello studio randomizzato, controllato verso placebo (CP043), il 9,4% dei 459 episodi di DEI trattati con PecFent in 73 pazienti ha richiesto l'uso di ulteriori farmaci (di salvataggio) entro 60 minuti dalla somministrazione. Nello studio in aperto di più lunga durata (CP045), questa percentuale era pari al 6,0% dei 42.227 episodi in 355 pazienti trattati con PecFent durante un numero massimo di 159 giorni di trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Introduzione generale

Fentanil è altamente lipofilo e può essere assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale e più lentamente per via gastrointestinale. Subisce un metabolismo di primo passaggio a livello epatico e intestinale, e i metaboliti non contribuiscono agli effetti terapeutici di fentanil.

PecFent utilizza il sistema di rilascio dei farmaci per via nasale PecSys, per modulare il rilascio e l'assorbimento di fentanil. Il sistema PecSys consente l'erogazione del prodotto nell'area frontale della cavità nasale, sotto forma di gocce finemente nebulizzate, che si trasformano in gel a contatto con gli ioni di calcio presenti nella mucosa nasale. Fentanil si diffonde dal gel e viene assorbito attraverso la mucosa nasale; questo assorbimento di fentanil modulato dal gel limita il picco di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ), consentendo però di raggiungere precocemente il tempo a tale picco ( $T_{max}$ ).

### Assorbimento

In uno studio di farmacocinetica che ha confrontato PecFent (100, 200, 400 e 800 microgrammi) con fentanil citrato transmucosale orale (OTFC, 200 microgrammi), è stato dimostrato che fentanil viene rapidamente assorbito in seguito alla somministrazione intranasale di una singola dose di PecFent, con  $T_{max}$  mediano compreso tra 15 e 21 minuti (il  $T_{max}$  per OTFC è stato di circa 90 minuti). La variabilità della farmacocinetica di fentanil è stata notevole in seguito al trattamento sia con PecFent che con OTFC. La biodisponibilità relativa di fentanil nel trattamento con PecFent, rispetto a OTFC 200 microgrammi, è stata approssimativamente del 120%.

I principali parametri farmacocinetici sono riportati nella tabella seguente.

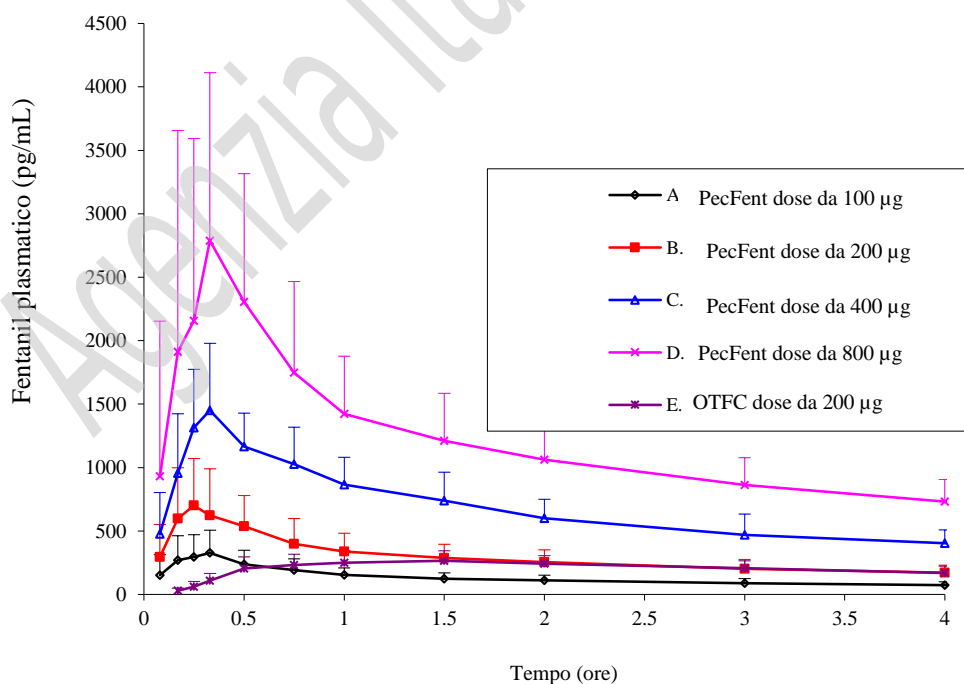
Parametri farmacocinetici in soggetti adulti trattati con PecFent e OTFC

Parametri farmacocinetici (media (%CV))	PecFent				OTFC
	100 microgrammi	200 microgrammi	400 microgrammi	800 microgrammi	200 microgrammi
$T_{max}$ (ore)*	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.ora/mL)	2460,5 (17,9)	4359,9 (29,8)	7513,4 (26,7)	17272 (48,9)	3735,0 (32,8)
$t_{1/2}$ (ora)	21,9 (13,6)	24,9 (51,3)	15,0 (24,7)	24,9 (92,5)	18,6 (31,4)

\*Dati per  $T_{max}$  presentati come mediana (intervallo).

Le curve per ogni livello di dose sono simili nella forma, mentre l'aumento dei livelli di dose produce un aumento dei livelli plasmatici di fentanil. La proporzionalità rispetto alla dose è stata dimostrata per la  $C_{max}$  e l'area sotto la curva (AUC), nell'intervallo posologico da 100 microgrammi a 800 microgrammi (vedere Figura 3). In caso di passaggio a PecFent da un altro prodotto a base di fentanil per il trattamento di DEL, è necessaria una titolazione della dose indipendente con PecFent, poiché la biodisponibilità tra i prodotti varia significativamente.

Figura 3: Concentrazioni plasmatiche medie di fentanil dopo dosi singole di PecFent e OTFC in soggetti sani





Uno studio di farmacocinetica è stato condotto per valutare l'assorbimento e la tollerabilità di una dose singola di PecFent, in pazienti con rinite allergica stagionale da pollini, confrontando gli stati senza somministrazione, con somministrazione acuta (rinite) e con somministrazione acuta seguita da trattamento con ossimetazolina.

Non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo della rinite acuta su  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  o sull'esposizione complessiva a fentanil, confrontando gli stati senza somministrazione con gli stati con somministrazione acuta. Dopo il trattamento dello stato rinitico acuto con ossimetazolina, vi è stata una riduzione della  $C_{max}$  e dell'esposizione, e un aumento del  $T_{max}$ , statisticamente, e verosimilmente clinicamente, significativi.

#### Distribuzione

Fentanil è altamente lipofilo ed è ben distribuito oltre il sistema vascolare, con un ampio volume di distribuzione apparente. I dati sugli animali hanno evidenziato che, dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza, seguito da una più lenta redistribuzione ai muscoli e al tessuto adiposo.

Il legame alle proteine plasmatiche di fentanil è pari all'80 – 85%. La principale proteina di legame è l'alfa-1 glicoproteina acida, ma sia l'albumina che le lipoproteine contribuiscono in una certa misura. La frazione libera di fentanil aumenta con l'acidosi.

#### Biotrasformazione

Le vie metaboliche dopo somministrazione nasale di PecFent non sono state caratterizzate negli studi clinici. Fentanil viene metabolizzato nel fegato in norfentanil dall'isoforma CYP3A4 del citocromo. Il norfentanil non è risultato farmacologicamente attivo negli studi sugli animali. Viene eliminato per oltre il 90% mediante biotrasformazione nei metaboliti inattivi N-dealchilati e idrossilati.

#### Eliminazione

L'eliminazione di fentanil dopo somministrazione intranasale di PecFent non è stata caratterizzata in uno studio del bilancio di massa. Meno del 7% di una dose somministrata di fentanil è escreto immodificato nelle urine, e solo l'1% circa viene escreto immodificato nelle feci. I metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine, mentre l'escrezione fecale è di minore importanza.

La clearance plasmatica totale di fentanil, dopo somministrazione endovenosa, è circa 42 L/h.

#### Linearità/Non linearità

La proporzionalità rispetto alla dose è stata dimostrata per la  $C_{max}$  e l'AUC, nell'intervallo posologico da 100 microgrammi a 800 microgrammi.

L'effetto dell'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di PecFent non è stato studiato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli studi di tossicità dello sviluppo embriofetale condotti nel ratto e nel coniglio non hanno rivelato malformazioni o variazioni dello sviluppo indotte dal composto somministrato durante il periodo dell'organogenesi.

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale in fase iniziale nel ratto, un effetto mediato dai maschi è stato osservato a dosi elevate (300 mcg/kg/die, s.c.) ed è coerente con gli effetti sedativi del fentanil negli studi sugli animali.

Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto, a dosi che causano grave tossicità materna. Ulteriori evidenze nella prole di prima generazione (F1) a dosi tossiche per la madre sono state ritardate nello sviluppo fisico, nelle funzioni sensoriali, nei riflessi e nel comportamento. Questi effetti potrebbero essere effetti indiretti, dovuti ad un'alterata assistenza materna e/o ad una riduzione dell'allattamento, oppure ad un effetto diretto di fentanil sulla prole.

Gli studi di cancerogenicità (saggio biologico dermico alternativo a 26 settimane nei topi transgenici Tg.AC; studio di cancerogenicità sottocutanea a due anni nei ratti) condotti con fentanil non hanno evidenziato risultati indicativi di un potenziale oncogeno. L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Pectina (E440)

Mannitolo (E421)

Alcol feniletilico

Paraidrossibenzoato di propile (E216)

Saccarosio

Acido cloridrico (0,36%) o sodio idrossido (per la correzione del pH)

Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Flacone da 2 erogazioni:

18 mesi

Dopo il caricamento, usare entro 5 giorni.

Flacone da 8 erogazioni:

3 anni

Dopo il primo utilizzo: 60 giorni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non congelare.

Tenere il flacone nel contenitore a prova di bambino per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare sempre il flacone nel contenitore a prova di bambino, anche quando è terminato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone (vetro di tipo I trasparente), con pompa dosatrice applicata dotata di un contadosi udibile e un cappuccio protettivo (cappuccio di colore bianco solido per il flacone da 2 erogazioni e cappuccio trasparente per il flacone da 8 erogazioni). In ogni caso il prodotto è confezionato in un contenitore a prova di bambino a guscio.

I flaconi contengono:  
0,95 mL che assicurano 2 erogazioni complete  
oppure  
1,55 mL che assicurano 8 erogazioni complete.

I flaconi nei rispettivi contenitori a prova di bambino sono forniti in confezioni di cartone contenenti:  
per il flacone da 2 erogazioni: 1 flacone,  
per il flacone da 8 erogazioni: 1, 4 o 12 flaconi.

È possibile che non tutte le presentazioni o confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I flaconi di PecFent parzialmente utilizzati possono contenere una quantità di medicinale tale da risultare nociva o potenzialmente letale per un bambino. Anche se il flacone è vuoto o se vi è rimasta una piccola quantità di medicinale, PecFent deve essere smaltito correttamente, secondo la procedura seguente:

- I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere istruiti in merito al corretto smaltimento di tutti i flaconi di PecFent inutilizzati, parzialmente utilizzati e utilizzati. Il paziente deve essere istruito sulla corretta procedura in merito.
- Se nel flacone sono rimaste dosi terapeutiche inutilizzate, il paziente deve essere avvisato di espellerle come descritto di seguito.

### Flacone da 2 erogazioni

- Dirigere l'erogazione lontano da sé (e da qualsiasi altra persona) ed espellere l'eventuale spray rimanente fino a quando non compare il numero "2" in rosso nella finestra contadosi e non è più possibile erogare dosi terapeutiche complete dal flacone.
- Una volta che il contadosi ha raggiunto il numero "2", il paziente deve continuare a premere sull'impugnatura (si avvertirà una maggiore resistenza) per quattro volte in totale, così da espellere l'eventuale medicinale residuo dal flacone.
- Una volta erogate le 2 dosi terapeutiche, il paziente non udirà un clic e il contadosi non avanzerà oltre il numero "2"; le ulteriori erogazioni non sono dosi complete e **non** devono essere utilizzate per scopi terapeutici.

### Flacone da 8 erogazioni

- Dirigere l'erogazione lontano da sé (e da qualsiasi altra persona) ed espellere l'eventuale spray rimanente, fino a quando non compare il numero "8" in rosso nella finestra contadosi e non è più possibile erogare dosi terapeutiche complete dal flacone.
- Una volta che il contadosi ha raggiunto il numero "8", il paziente deve continuare a premere sull'impugnatura (si avvertirà una maggiore resistenza) per quattro volte in totale, così da espellere l'eventuale medicinale residuo dal flacone.
- Una volta erogate le 8 dosi terapeutiche, il paziente non udirà un clic e il contadosi non avanzerà oltre il numero "8"; le ulteriori erogazioni non sono dosi complete e **non** devono essere utilizzate per scopi terapeutici.

Non appena PecFent non è più necessario, i pazienti e i familiari devono essere avvisati di smaltire sistematicamente gli eventuali flaconi rimasti dalla prescrizione non appena possibile, riponendoli nel contenitore a prova di bambino e smaltendoli in conformità alla normativa locale vigente o restituendoli alla farmacia.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2,  
2132NP Hoofddorp  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 agosto 2010

Data del rinnovo più recente: 17 luglio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

L. Molteni & C dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A

Strada Statale 67

Tosco Romagnola

Fraz. Granatieri

IT-50018 Scandicci (FI)

Italia

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio o dell'uso di PecFent in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma, con l'Autorità Competente Nazionale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che a tutti i medici, farmacisti e pazienti destinati a prescrivere/dispensare/utilizzare PecFent venga fornito il materiale educativo riguardante l'uso corretto e sicuro del prodotto.

Il materiale educativo per i pazienti conterrà quanto segue:

- Foglio illustrativo per il paziente
- Guida per il paziente/chi presta assistenza

- Miglioramento dell'accesso alle informazioni digitali

#### Guida per il paziente/chi presta assistenza

- PecFent deve essere usato solo se i pazienti/le persone che prestano loro assistenza hanno ricevuto informazioni adeguate sull'uso del dispositivo e sulle precauzioni di sicurezza.
- Spiegazione dell'indicazione.
- Spiegazione del dolore episodico intenso, della percezione del dolore da parte del paziente e del trattamento del dolore.
- Spiegazione dei concetti di uso *off-label*, uso improprio, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Definizione di paziente a rischio di sovradosaggio, abuso, uso improprio, dipendenza e tossicodipendenza, allo scopo di informare i medici/farmacisti.
- Non usare PecFent per il trattamento di qualsiasi altro dolore o stato doloroso a breve termine e/o per il trattamento di più di 4 episodi di dolore episodico intenso di natura oncologica al giorno (paragrafo 3 del foglio illustrativo).
- Le formulazioni non sono intercambiabili.
- Necessità di consultare il medico/farmacista in caso di domande.
- Come usare PecFent

#### Il materiale educativo per i medici conterrà quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo
- Guida per il medico
- Checklist di prescrizione
- Miglioramento dell'accesso alle informazioni digitali

#### Guida per il medico

- Trattamento da avviare/mantenere sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della terapia con oppioidi nei pazienti oncologici, in particolare durante il passaggio dall'ospedale a casa.
- Spiegazione degli usi *off-label* (cioè indicazione, età) e dei rischi seri di uso improprio, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Necessità di comunicazione con i pazienti/le persone che prestano loro assistenza:
  - Gestione del trattamento e rischi di abuso e dipendenza.
  - Necessità di revisioni periodiche da parte dei prescrittori.
  - Invito a segnalare qualsiasi problema nella gestione del trattamento.
- Individuazione e monitoraggio dei pazienti a rischio di abuso e uso improprio prima e durante il trattamento, al fine di identificare le caratteristiche chiave del disturbo da uso di oppioidi (*opioid use disorder*, OUD): caratteristiche distintive degli effetti collaterali da oppioidi e del disturbo da uso di oppioidi.
- Importanza di segnalare i casi di uso *off-label*, uso improprio, abuso, dipendenza e sovradosaggio.
- Necessità di terapie individualizzate in caso di diagnosi di OUD.

I prescrittori di PecFent devono selezionare criticamente i pazienti e informarli su:

- Istruzioni per l'uso di PecFent.
- Mai condividere il medicinale con altri o modificarne le finalità d'uso.
- Informazioni aggiornate degli stampati del prodotto che includono iperalgesia, uso in gravidanza, interazioni con farmaci come le benzodiazepine, dipendenza iatrogena, astinenza e dipendenza.
- Il prescrittore deve far uso della checklist per i prescrittori.

#### Checklist di prescrizione

Azioni da intraprendere prima di prescrivere PecFent. Eseguire tutte le operazioni sotto elencate prima di prescrivere PecFent:

- Assicurarsi che siano soddisfatti tutti i criteri relativi all'indicazione approvata.
- Fornire le istruzioni per l'uso di PecFent ai pazienti e/o alle persone che li assistono.
- Assicurarsi che i pazienti leggano il foglio illustrativo contenuto nella confezione di PecFent.
- Consegnare ai pazienti l'apposito opuscolo su PecFent, che tratta i seguenti argomenti:
  - Tumore e dolore

- PecFent: cos'è e come usarlo
- PecFent: rischi di uso improprio
- Spiegare i rischi dell'uso di PecFent in quantità superiori a quelle raccomandate.
- Spiegare l'uso delle schede per il monitoraggio della dose.
- Informare i pazienti in merito ai segni di sovradosaggio di fentanil e alla necessità di richiedere immediatamente assistenza medica.
- Spiegare come conservare il medicinale in modo sicuro e la necessità di tenerlo lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Ricordare ai pazienti e/o alle persone che li assistono di rivolgersi al medico in caso di domande o dubbi riguardo alle modalità d'uso di PecFent o ai rischi associati di uso improprio e abuso.

Il materiale educativo per i farmacisti conterrà quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo
- Guida per il farmacista
- Checklist di dispensazione
- Miglioramento dell'accesso alle informazioni digitali

Guida per il farmacista

- Trattamento da avviare/mantenere sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della terapia con oppioidi nei pazienti oncologici, in particolare durante il passaggio dall'ospedale a casa.
- Spiegazione degli usi *off-label* (cioè indicazione, età) e dei rischi seri di uso improprio, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Necessità di comunicazione con i pazienti/le persone che prestano loro assistenza:
  - Gestione del trattamento e rischi di abuso e dipendenza.
  - Necessità di revisioni periodiche da parte dei medici.
  - Invito a segnalare qualsiasi problema con la gestione del trattamento.
- Monitoraggio dei pazienti a rischio di abuso e uso improprio durante il trattamento, al fine di identificare le caratteristiche chiave del disturbo da uso di oppioidi (OUD): caratteristiche distintive degli effetti collaterali da oppioidi e del disturbo da uso di oppioidi.
- Importanza di segnalare i casi di uso *off-label*, uso improprio, abuso, dipendenza e sovradosaggio.
- Il medico deve essere contattato in caso di riconoscimento di OUD.
- Il farmacista deve conoscere bene il materiale educativo prima di consegnarlo al paziente.
- PecFent non è intercambiabile con altri prodotti a base di fentanil.

I farmacisti incaricati di dispensare PecFent devono informare i pazienti su:

- Istruzioni per l'uso di PecFent.
- Il farmacista deve informare i pazienti che, per prevenire furti e usi impropri di PecFent, devono conservarlo in luogo sicuro per evitarne un uso improprio e non appropriato.
- Il farmacista deve far uso della checklist per i farmacisti.

Checklist di dispensazione

Azioni necessarie prima di dispensare PecFent. Eseguire tutte le operazioni sotto elencate prima di dispensare PecFent:

- Assicurarsi che siano soddisfatti tutti i criteri relativi all'indicazione approvata.
- Fornire le istruzioni per l'uso di PecFent ai pazienti e/o alle persone che li assistono.
- Assicurarsi che i pazienti leggano il foglio illustrativo contenuto nella confezione di PecFent.
- Consegnare ai pazienti l'apposito opuscolo su PecFent, che tratta i seguenti argomenti:
  - Tumore e dolore
  - PecFent: cos'è e come usarlo
  - PecFent: rischi di uso improprio
- Spiegare i rischi dell'uso di PecFent in quantità superiori a quelle raccomandate.
- Spiegare l'uso delle schede per il monitoraggio della dose.
- Informare i pazienti in merito ai segni di sovradosaggio di fentanil e alla necessità di richiedere immediatamente assistenza medica.
- Spiegare come conservare il medicinale in modo sicuro e la necessità di tenerlo lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.



### Accesso digitale al materiale educativo

L'accesso digitale a tutti gli aggiornamenti del materiale educativo sarà potenziato. I materiali educativi per i prescrittori (medici), i farmacisti e i pazienti saranno accessibili tramite un sito web, dove potranno essere scaricati. Anche i video di istruzioni sull'uso del prodotto saranno accessibili tramite un sito web. I dettagli sul miglioramento dell'accesso alle informazioni digitali saranno discussi con le Autorità Nazionali Competenti e con l'EMA, come opportuno.

Agenzia Italiana del Farmaco