Fentanyl Genericon 50 µg/h-transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 transdermales Pflaster mit 30 cm^2 Freisetzungsoberfläche enthält 9,6 mg Fentanyl (entsprechend einer Wirkstoff-Freisetzung von 50 µg/h).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Matrixpflaster.
Transparente rechteckige Trägerfolie, komplett bedeckt von einer farblosen, opaken wirkstoffhältigen Klebematrix mit einer transparenten, leicht ablösbaren Schutzfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:
Schwere chronische Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können und einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche:
Schwere chronische Schmerzen bei Opioid-toleranten Kindern ab 2 Jahren, die nur mit Opioid- Analgetika ausreichend behandelt werden können und einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Fentanyl Pflaster hat unter Aufsicht von in der Schmerztherapie erfahrenen Ärzten zu erfolgen.

Dosierung
Fentanyl Genericon 25, 50, 75 und 100 Mikrogramm/h Pflaster setzen Fentanyl über 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von ungefähr 25, 50, 75 bzw. 100 Mikrogramm/h, bei einer Absorptionsfläche von 15, 30, 45 und 60 cm^2).

Erwachsene

Wahl der Initialdosis
Bei der Dosisfindung muss berücksichtigt werden, welches Analgetikum, insbesondere Opioid- Analgetikum, bisher verabreicht wurde. Dessen Dosierung, Wirksamkeit und eventuelle Toleranzentwicklung werden zur Berechnung des Fentanyl-Bedarfs herangezogen. Es wird empfohlen, Fentanyl-Pflaster bei Patienten anzuwenden, die Opioide bereits zuvor vertragen haben. Weitere Faktoren, die zu berücksichtigen sind, sind der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten (einschließlich Körpergröße, -gewicht und Alter), sowie Art und Dauer der Opioid-Vorbehandlung (Opioid-Toleranz), das Krankheitsbild des Patienten und der Schweregrad der Störung.
Die erforderliche Dosierung von Fentanyl-Pflaster wird individuell angepasst und muss regelmäßig nach jeder Verabreichung überprüft werden.

Ersteinstellung bei Patienten ohne vorherige Opioid-Therapie (Opioid-naive Patienten)
Die klinische Erfahrung für Fentanyl-Pflaster bei Opioid-naive Patienten ist begrenzt.
Falls die Therapie mit Fentanyl-Pflaster bei Opioid-naiven Patienten als geeignet erachtet wird, wird empfohlen, die Behandlung zunächst mit niedrigen Dosen von kurz wirkenden Opioiden zu beginnen. Eine Ersteinstellung auf Fentanyl-Pflaster wird erst nach äquianalgetischer Auftitration mit niedrig dosierten sofort freisetzenden Opioiden (z.B. Morphin) empfohlen.
Es sind Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h erhältlich, die zur Ersteinstellung zu verwenden sind. Anschließend können die Patienten auf Pflaster mit 25 Mikrogramm/h umgestellt werden. Die Dosis kann anschließend, falls erforderlich, in Schritten von 12 oder 25 Mikrogramm/h gesteigert oder verringert werden, um die niedrigste geeignete Dosis von Fentanyl-Pflaster, je nach Ansprechen des Patienten und Bedarf an zusätzlichen Analgetika (siehe Tabelle in den Abschnitten 4.2 und 4.4) zu erzielen.
Bei älteren oder geschwächten Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioid-Behandlungen nicht empfehlenswert eine Opioid-Behandlung mit Fentanyl-Pflaster zu beginnen. In diesen Fällen wird empfohlen, die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin zu beginnen und nach Feststellung der optimalen Dosierung Fentanyl- Pflaster zu verordnen.

Bei Opioid-toleranten Patienten
Die Initialdosis der Fentanyl-Pflaster richtet sich nach dem Analgetika-Bedarf während der letzten 24 Stunden.

Umstellung von anderen Opioiden
Bei einer Umstellung der Therapie von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Fentanyl- Pflaster, ist die Initialdosis wie folgt zu berechnen:

1. Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika ist zu ermitteln und in die entsprechende orale Morphin-Dosis zu überführen (siehe Tabelle 1).
2. Die entsprechende Fentanyl-Dosis ist wie folgt zu ermitteln:
   a) unter Verwendung von Tabelle 2 Umstellung von oralem Morphin auf Fentanyl-Pflaster bei Patienten, bei denen eine konservative Berechnung der Opioid-Dosis erforderlich ist bzw. für Patienten, die einer

Opioid-Rotation bedürfen (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht 150:1)

b) unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioid-Therapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht 100:1)

c) unter Verwendung von Tabelle 4 bei pädiatrischen Patienten. Umstellung von oralem Morphin auf Fentanyl (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 150:1)

Tabelle 1: Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung

Alle in der Tabelle dargestellten Dosen sind in ihrem analgetischen Effekt äquivalent zu 10 mg parenteralem Morphin.

Wirkstoff	***Äquivalente schmerzstillende Dosis (mg)***	
	parenteral (i.m.)	***oral***
Morphin	10	30-40
Hydromorphon	1,5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektal)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingual)
Ketobemidon	10	20-30

Tabelle 2: Empfohlene Initialdosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten, bei denen eine konservative Berechnung der Opioid-Dosis erforderlich ist bzw. für Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen)

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	***Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)***
< 90	12,5
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Tabelle 3: Empfohlene Initialdosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie)

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	***Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)***
< 60	12,5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Durch die Kombination mehrerer transdermaler Pflaster kann eine Fentanyl-Freisetzungsrate von mehr als 100 Mikrogramm/h erreicht werden.

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis eines Fentanyl-Pflasters wird in den ersten 24 Stunden nicht optimal sein. Es empfiehlt sich daher, dass der Patient in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Fentanyl-Pflaster die gewohnte Dosis des zuvor angewendeten Analgetikums erhält. In den nachfolgenden

12 Stunden ist dieses Analgetikum dem klinischen Bedarf entsprechend zu geben.
Sowohl bei Ersteinstellung (Opioid-naive Patienten) als auch bei Umstellung von anderen Opioiden (Opioid-toleranten Patienten) kann die initiale Beurteilung des maximalen analgetischen Effektes von Fentanyl-Pflaster erst nach 24-stündiger Verwendung des Pflasters durchgeführt werden. Dies ist aufgrund des allmählichen Anstieges der Fentanyl-Konzentration im Serum innerhalb von 24 Stunden nach Erstapplikation bedingt.
Die vorangegangene analgetische Therapie ist ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich ausschleichend zu beenden, bis die analgetische Wirksamkeit von Fentanyl-Pflaster erreicht ist.
Da maximale Fentanyl-Spiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht werden, wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentanyl-Pflaster oder nach jeder Auftitrierung der Dosis mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, einschließlich möglicher Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das Pflaster ist alle 72 Stunden zu ersetzen.
Zu Beginn der Therapie kann bei einigen Patienten ein Wechsel schon nach 48 anstatt 72 Stunden erforderlich sein, falls die Wirkung im Zeitraum von 48 - 72 Stunden nach der Applikation deutlich nachlässt. Ein früherer Wechsel als nach 72 Stunden kann eine Erhöhung der Fentanyl- Serumkonzentration zur Folge haben (siehe Abschnitt 5.2).
Zur Dosistitration sind als kleinste verfügbare Wirkstoffstärke Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h erhältlich. Die Dosis ist bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell zu titrieren.
Falls die analgetische Wirkung am Ende der initialen Applikationsphase ungenügend ist, kann die Dosis nach 3 Tagen (Mindestabstand 72 Stunden, um einer unbemerkten Akkumulation des Wirkstoffs vorzubeugen) erhöht werden. Falls erforderlich, kann eine Dosisanpassung alle drei Tage (Mindestabstand 72 Stunden) erfolgen bis die analgetische Wirkung für den jeweiligen Patienten erreicht ist. Eine erforderliche Dosisanpassung hat normalerweise in Titrationsschritten von 12 Mikrogramm/h oder 25 Mikrogramm/h zu erfolgen, wobei der zusätzliche Analgetika-Bedarf (90 mg/Tag orales Morphin ~ Fentanyl 25 Mikrogramm /h) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Um die gewünschte Dosis zu erreichen, kann mehr als ein Fentanyl-Pflaster verwendet werden.
Zur Behandlung von Schmerzdurchbrüchen benötigen die Patienten möglicherweise periodisch zusätzliche, kurz wirkende Analgetika. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung sind in Betracht zu ziehen, wenn eine Fentanyl-Pflaster-Dosis von 300 Mikrogramm/h überschritten wird.
Opioid-Entzugserscheinungen sind bei einigen Patienten nach einer Umstellung oder Dosisanpassung möglich. Über Entzugserscheinungen (siehe Abschnitt 4.8) wurde trotz geeigneter analgetischer Wirksamkeit beim Wechsel von einer Langzeitbehandlung mit Morphin zu transdermalem Fentanyl berichtet. Im Fall von Entzugserscheinungen wird empfohlen, diese mit kurz wirksamem Morphin in niedrigen Dosen zu behandeln.

Beendigung bzw. Umstellung der Fentanyl-Therapie

Bei einer Anwendung über einen längeren Zeitraum muss damit gerechnet werden, dass infolge einer abrupten Beendigung der Behandlung oder plötzlichen Dosisreduzierung Entzugssymptome auftreten können. Falls ein Absetzen des Fentanyl-Pflasters notwendig ist, ist jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden schrittweise, mit einer niedrigen Dosierung und langsam ansteigenden Dosen, zu beginnen, weil die Fentanyl-Serumkonzentrationen nach Entfernen des Pflasters allmählich abfallen (mittlere terminale Halbwertszeit von 13 bis 25 Stunden; nach ca. 17 Stunden oder mehr nimmt die Fentanyl- Serumkonzentration um 50 % ab). Als allgemeine Regel gilt, dass eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden muss, um Entzugssymptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Angst und Muskeltremor) zu vermeiden.
Die Tabellen 2 und 3 dürfen nicht für die Umstellung von Fentanyl-Pflaster auf eine Morphin- Therapie verwendet werden, um eine Überbewertung der neuen analgetischen Dosis und eine möglicherweise dadurch verursachte Überdosierung zu vermeiden.
Da die Plasmaspitzenspiegel nach 8 - 16 Stunden erreicht werden, wird empfohlen, in den frühen Morgenstunden auf Fentanyl-Pflaster umzustellen, um eine möglichst lange Vigilanzkontrolle zu gewährleisten.

Ältere oder geschwächte Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten sowie bei Patienten mit geringem Körpergewicht ebenso wie bei den im Abschnitt 4.4 aufgeführten Fällen ist sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu achten und eine entsprechende Dosisreduzierung durchzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Diese Patienten sind besonders sorgfältig zu beobachten.
Die Einleitung einer Behandlung mit Fentanyl-Pflaster wird bei sehr alten oder geschwächten Patienten aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit auf Opioid-Behandlungen nicht empfohlen. In diesen Fällen ist es besser, die Behandlung mit geringen Dosierungen von schnell freisetzendem Morphin zu beginnen und Fentanyl-Pflaster nach Bestimmung der optimalen Dosis zu verschreiben.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind sorgfältig zu beobachten und erforderlichfalls ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche bis 16 Jahren
Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren ist nur dann Fentanyl-Pflaster zu verordnen, wenn diese zuvor mit mindestens 30 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag behandelt worden sind. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen Opioiden auf Fentanyl-Pflaster siehe Tabelle 4 - empfohlenen Dosis von transdermalem Fentanyl basierend auf der täglichen oralen Morphindosis.
Bei Kindern unter 2 Jahren wurde transdermales Fentanyl nicht untersucht. Fentanyl-Plaster dürfen daher bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.
Jugendliche ab 16 Jahren
Die Dosierung für Jugendliche ab 16 Jahren kann sich an der Erwachsenendosierung orientieren.
Tabelle 4: Empfohlene transdermale Fentanyl-Dosis, basierend auf der täglichen oralen Morphin- Dosis[1]

Orale 24-h-Morphin-Dosis (mg/Tag)	***Transdermale Fentanyl-Dosis (Mikrogramm/h)***
Bei pädiatrischen Patienten[2]	
30 - 44	12
45 - 134	25

[1] In klinischen Studien wurden diese Dosierungsbereiche der täglichen oralen Morphingabe als Grundlage für die Umrechnung in transdermales Fentanyl verwendet.
[2] Die Umstellung auf transdermales Fentanyl in höheren Dosierungen als 25 Mikrogramm/h ist für erwachsene und pädiatrische Patienten gleich.

Für pädiatrische Patienten, die mehr als 90 mg orales Morphinäquivalent pro Tag erhielten, liegen bislang nur begrenzt Daten aus klinischen Studien mit transdermalem Fentanyl vor. In diesen pädiatrischen Studien wurde die benötigte Wirkstoffstärke des transdermalen Pflasters konservativ berechnet: Bei pädiatrischen Patienten mit höherem oralen Opioid-Bedarf wurden pro 30 mg bis 44 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag 12 µg transdermales Fentanyl pro Stunde eingesetzt.
Dabei ist zu beachten, dass diese Umrechnungsempfehlung für Kinder nur für die Umstellung von oral verabreichten Opioiden (berechnet als Morphinäquivalent) auf transdermales Fentanyl gilt. Bei der umgekehrten Umstellung von transdermalem Fentanyl auf andere Analgetika (Opioide) kann diese Umrechnungsempfehlung zu Überdosierungen führen und sollte daher nicht angewendet werden.
Da maximale Fentanyl-Spiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht werden, wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentanyl-Pflaster oder nach jeder Auftitrierung der Dosis mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, einschließlich möglicher Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).
Dosistitration und Erhaltungstherapie
Reicht die analgetische Wirkung von Fentanyl-Pflaster nicht aus, ist zusätzlich Morphin oder ein anderes kurz wirksames Opioid zu verabreichen. Je nach Bedarf an zusätzlichen Analgetika und den Schmerzen des Kindes kann eine Dosiserhöhung erwogen werden. Dosisanpassungen haben in Schritten von 12 Mikrogramm/h zu erfolgen.
Art der Anwendung
Zur transdermalen Anwendung.
Direkt nach der Entnahme aus der Verpackung und dem Entfernen der Schutzfolie wird das Pflaster auf ein flaches, unbehaartes oder von Haaren befreites (mit Schere, nicht rasieren), nicht irritiertes und unbestrahltes Hautareal im Bereich des Oberkörpers (vorzugsweise im Bereich des Rückens oder des Oberarmes) aufgeklebt. Bei kleinen Kindern empfiehlt es sich, das Pflaster auf dem oberen Teil des Rückens anzubringen, damit das Kind es nicht entfernen kann.
Das Pflaster darf nicht geteilt, zerschnitten oder auf andere Weise beschädigt werden, da hierfür keine Daten vorliegen. Das Pflaster ist vor der Anwendung entsprechend zu prüfen. Zerschnittene, zerteilte oder in irgendeiner Form beschädigte Pflaster dürfen nicht verwendet werden.
Vor dem Aufkleben ist die Haut vorsichtig mit sauberem Wasser zu reinigen (keine Reinigungsmittel verwenden!) und gut abzutrocknen. Auf die für das Aufkleben des Pflasters ausgewählte Hautstelle dürfen keine Cremen, Öle, Lotionen, Puder oder andere Mittel, die die Haut reizen oder ihre Eigenschaften verändern können, aufgetragen werden. Die Haut muss vor dem Aufkleben des Pflasters vollkommen trocken sein. Eine Berührung der Klebefläche des Pflasters ist zu vermeiden. Das Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand (ca. 30 Sekunden lang) aufgeklebt.
Anschließend werden die Hände mit sauberem Wasser gewaschen. Es ist darauf zu achten, dass die zu beklebende Hautstelle keine Mikroläsionen (z.B. durch Bestrahlung oder Rasur) und keine Hautirritationen aufweist.
Da das Pflaster nach außen hin durch eine wasserdichte Abdeckfolie geschützt wird, kann es auch beim Duschen getragen werden.
Das Pflaster ist nach 72 Stunden zu wechseln. Falls im Einzelfall ein früherer Wechsel erforderlich ist, darf nicht eher als nach 48 Stunden gewechselt werden, da sonst mit einem Anstieg der mittleren Fentanyl-Konzentration gerechnet werden muss. Es muss jeweils eine neue Hautstelle gewählt werden. Eine schon genutzte Hautstelle kann erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut benutzt werden. Der analgetische Effekt kann nach Entfernung des Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Die Notwendigkeit zur Fortset-

zung der Behandlung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.
Bei fortschreitender Dosiserhöhung kann die erforderliche Applikationsfläche so groß werden, dass keine weitere Steigerung mehr möglich ist.
Wenn sich nach Abziehen des Pflasters eventuell Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Wasser und Seife entfernt werden. Die Reinigung darf keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Wirkung des transdermalen Pflasters – durch die Haut penetrieren könnten.

4.3 Gegenanzeigen

Fentanyl Genericon transdermales Pflaster darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akuten oder postoperativen Schmerzzuständen, da eine Dosistitration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist und weil dies zu einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation führen kann,
- gleichzeitiger Anwendung von Monoaminooxidase (MAO)-Hemmern oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern.
- schwer beeinträchtigter ZNS-Funktion,
- schwerer Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, sind nach Entfernen des Pflasters je nach klinischer Symptomatik mindestens 24 Stunden oder länger zu überwachen, weil die Fentanyl- Serumkonzentration schrittweise abfällt und um ca. 50 % innerhalb von 17 Stunden (Bereich 13-22) abnimmt.

Besondere Vorsicht und sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Patienten, die besonders anfällig für intrakranielle Effekte einer CO_2-Retention sind (Patienten mit Kopfverletzung, Hirntumor, Anzeichen von erhöhtem intrakraniellem Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma). Weiters können Opioide den klinischen Verlauf von Kopfverletzungen verschleiern.
- Patienten mit Myasthenia gravis
- Patienten mit Arzneimittel- oder Alkoholabhängigkeit
- Patienten mit Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz oder Prostatahypertrophie

Das Arzneimittel ist nur im Zusammenhang mit einer integrierten Schmerztherapie anzuwenden, während der der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.
Sowohl unbenützte als auch benützte Fentanyl-Pflaster müssen außer Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahrt werden.
Bei chronischen nicht Tumor-bedingten Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnell freisetzenden starken Opioiden (z.B. Morphin) zu beginnen und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids Fentanyl-Pflaster zu verordnen.
Das Pflaster darf nicht geteilt, zerschnitten oder auf andere Weise beschädigt werden. Ein Pflaster, das zerschnitten, geteilt oder in irgendeiner Form beschädigt wurde, darf nicht verwendet werden, da dies zu einer unkontrollierten Abgabe von Fentanyl führt und keine Informationen über Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit derartig zerteilter Pflaster vorliegen.
Eine Behandlung mit Fentanyl-Pflaster ist nur von Ärzten einzuleiten, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl-Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.
Bei Einleitung einer Therapie bei Opioid-naiven Patienten besteht schon bei der geringsten Dosis Fentanyl die Gefahr einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation.
Falls höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, ist die Opioid-Behandlung neu zu bewerten.
Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung üblicher Dosen sind Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die erstgenannten sind vorübergehend und die Ursache ist zu untersuchen, falls die Symptome anhalten. Obstipation hingegen hält während der Behandlung an. All diese Effekte sind vorhersehbar und sind daher in Hinblick auf eine optimale Behandlung zu berücksichtigen, insbesondere die Obstipation. Oft sind Abhilfemaßnahmen erforderlich.

Opioid-naive und nicht Opioid-tolerante Patienten

Bei Anwendung von Fentanyl-Pflaster bei Opioid-naiven Patienten wurde in sehr seltenen Fällen eine signifikante Atemdepression und/oder Letalität beobachtet. Grundsätzlich ist die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohenden Hypoventilation auch dann gegeben, wenn transdermales Fentanyl in der niedrigsten Dosis als Initialtherapie bei Opioid-naiven Patienten angewendet wird. Es wird empfohlen, Fentanyl-Pflaster bei Patienten anzuwenden, deren Opioid-Toleranz bzw. -Verträglichkeit nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Durchbruchschmerzen

Studien haben gezeigt, dass fast alle Patienten, trotz Behandlung mit Fentanyl-Pflaster, zusätzlich mit einem starken, schnell freisetzenden Arzneimittel behandelt werden müssen, um Durchbruchschmerzen zu stillen.

Atemdepression

Fentanyl kann eine erhebliche Atemdepression verursachen. Daher müssen die Patienten auf solche Reakti-

onen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters noch bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression steigt mit zunehmender Dosis (siehe Abschnitt 4.9), zentral dämpfende Arzneimittel können sie verstärken (siehe Abschnitt 4.5).
Die Anwendung von Fentanyl bei Opioid-naiven Patienten wurde mit sehr seltenen Fällen von signifikanten Atemdepressionen und/oder Todesfällen in Zusammenhang gebracht, wenn Fentanyl als initiale Opioid-Therapie eingesetzt wurde. Das Potential für schwere bis lebensgefährliche Atemdepression besteht auch, wenn die geringste Dosis von Fentanyl-Pflaster zu Beginn der Therapie bei Opioid-naiven Patienten eingesetzt wird. Es wird empfohlen, das Fentanyl-Pflaster nur bei Patienten einzusetzen, die bereits Opioid-Toleranz bzw. -Verträglichkeit gezeigt haben (siehe Abschnitt 4.2).
Kommt es unter der Behandlung mit transdermalem Fentanyl zu einer Atemdepression, so muss das Pflaster sofort entfernt und der Patient wachgehalten und zum Atmen angeregt werden, bis ärztliche Hilfe eingetroffen ist. Da transdermal verabreichtes Fentanyl eine Halbwertszeit von 13-22 Stunden bei Erwachsenen und von 22-25 Stunden bei Kindern aufweist, muss auch nach Entfernung des Pflasters mit dem Bestehenbleiben oder Wiederauftreten einer Atemdepression gerechnet werden. Daher sind Patienten, bei denen Atemdepression oder andere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden, auch nach wiederhergestellter ausreichender Atmung für mindestens weitere 24 Stunden sorgfältig hinsichtlich der Respirationsrate und des Sedierungsgrads zu überwachen.
Bei einer bestehenden Atemdepression ist bei Anwendung von Fentanyl-Pflaster für die Möglichkeit einer künstlichen Beatmung zu sorgen.
Da stark wirksame Opioide Atemdepressionen hervorrufen können, darf transdermales Fentanyl nur vorsichtig und geringer dosiert eingesetzt werden bei Patienten mit:

- bestehender Atemdepression (z.B. durch andere medizinische Behandlungen, Urämie oder ernste Infektionen),
- chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen, stark verringerter Atemreserve, Bronchialasthma, Zyanose oder generell bei potentiell gefährdeter Atmung.

Fentanyl-Pflaster kann bei diesen Patienten häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide außerdem den Atemantrieb herabsetzen und den Atemwegswiderstand erhöhen.
Falls sich der Patient Maßnahmen unterziehen muss, welche die Schmerzwahrnehmung vollständig unterdrücken (z.B. Regionalanästhesie), ist es ratsam, Vorkehrungen für eine mögliche Atemdepression zu treffen. Bevor solche Maßnahmen durchgeführt werden, ist die Fentanyl-Dosis zu reduzieren oder auf schnell oder kurz wirksame opioide Medikation umzustellen.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und ist daher bei Patienten mit bradykarden Rhythmusstörungen mit Vorsicht anzuwenden.
Da Opioide Hypotonie, insbesondere bei akut hypovolämischen Patienten, auslösen können, ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten. Die zugrundeliegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie ist vor Beginn einer Behandlung mit einem transdermalen Fentanyl-Pflaster zu behandeln.

Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide eine Atemdepression bewirken und den Atmungswiderstand erhöhen.

Abhängigkeit

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln, was jedoch bei Schmerztherapien in Zusammenhang mit Krebserkrankungen selten der Fall ist.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl Genericon sollte bei Patienten, die insbesondere anfällig für intrakranielle Effekte einer CO2- Retention sein können, wie solche mit evidentem intrakraniellem Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht angewendet werden.

Lebererkrankungen

Da Fentanyl in der Leber verstoffwechselt wird, können Lebererkrankungen seine Ausscheidung verzögern. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich hepatischer Porphyrien, müssen, wenn sie mit Fentanyl-Pflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl- Toxizität überwacht werden und die Dosis ist, wenn nötig, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenerkrankungen

Weniger als 10 % des Fentanyls werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin gibt es keine bekannten aktiven Metaboliten, die renal ausgeschieden werden. Wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion transdermales Fentanyl erhalten, sind sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu überwachen und die Dosis ist, falls nötig, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Fieber, externe Wärmeeinflüsse

Aus einem pharmakokinetischen Modell geht hervor, dass die Fentanyl-Konzentrationen im Serum etwa um ein Drittel ansteigen können, wenn die Hauttemperatur auf 40 °C ansteigt. Daher müssen Patienten mit Fieber genau auf Anzeichen von Opioid-Nebenwirkungen beobachtet und die Fentanyl- Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Möglicherweise gibt es einen temperaturabhängigen Anstieg der Freisetzung von Fentanyl aus dem Pflaster, der zu Überdosierung und zum Tod führen kann. Eine klinisch pharmakologische Studie mit gesunden Erwachsenen hat gezeigt, dass bei Wärmeeinwirkung auf das Fentanyl-Pflaster die mittleren AUC-Werte um 120 % und die mittleren C_{max}-Werte um 61 % ansteigen. Alle Patienten sind daher darauf hinzuweisen, dass die mit einem Pflaster versehene Applikationsstelle keinen direkten äußerlichen Wärmeeinflüssen, u.a. Heizkissen, Heizdecken, beheizten Wasserbetten, Heiz- oder Bräunungslampen, intensiver Sonnenbestrahlung, Wärmeflaschen, ausgedehnten heißen Bädern, Sauna und heißen Whirlpool-Bädern, ausgesetzt werden darf.
Das Pflaster muss immer vor dem Saunieren entfernt werden. Ein Saunagang ist nur möglich, wenn das Pflaster ersetzt wird (im Intervall von 72 Stunden). Ein neues Pflaster muss auf die kühle, ganz trockene Haut geklebt werden.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl-Pflaster gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das serotonerge Neurotransmitter-System beeinflussen.
Die Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann bei gleichzeitiger Verwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin- Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und von Arzneimitteln, die den Metabolismus von Serotonin beeinflussen (inklusive Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer) auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.
Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen der psychischen Verfassung (z.B. Erregung, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abnormitäten (z.B. gesteigerte Reflexbereitschaft, fehlende Koordination, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) einschließen.
Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, ist die Behandlung mit Fentanyl abzubrechen.

Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl-Pflaster mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren (Beispiele siehe Abschnitt 4.5) kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentration führen.
Dieser Anstieg kann sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Effekte verstärken bzw. verlängern sowie zu einer schweren Atemdepression führen. In diesem Fall sind besondere Vorsicht und sorgfältige Betreuung und Beobachtung des Patienten erforderlich. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren nicht empfohlen, außer der Patient wird engmaschig überwacht. Besonders Patienten, die Fentanyl-Pflaster und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sind auf Anzeichen einer Atemdepression zu überwachen. Falls erforderlich, sind Dosisanpassungen vorzunehmen.

Unbeabsichtigte Exposition durch Pflastertransfer

Eine unbeabsichtigte Übertragung eines Fentanyl-Pflasters auf die Haut eines Nicht-Pflaster-Trägers (insbesondere eines Kindes) beim Teilen eines Bettes oder bei engem körperlichen Kontakt mit einem Pflaster-Träger, kann bei einem Nicht-Pflaster-Träger zu einer Opioid-Überdosierung führen. Die Patienten sind anzuweisen, dass bei einem versehentlichen Pflastertransfer das versehentlich übertragene Pflaster umgehend von der Haut des Nicht-Pflaster-Trägers entfernt werden muss (siehe Abschnitt 4.9).

Gastrointestinaltrakt

Opioide erhöhen den Tonus und vermindern die propulsiven Kontraktionen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes. Die resultierende Verlängerung der gastrointestinalen Durchgangszeit kann für die konstipierende Wirkung von Fentanyl verantwortlich sein. Patienten sind über Maßnahmen zur Vermeidung von Obstipation zu informieren und eine prophylaktische Anwendung von Laxativa ist in Betracht zu ziehen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation geboten. Bei bestehendem paralytischen Ileus oder Verdacht darauf, ist die Behandlung mit Fentanyl-Pflaster abzubrechen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Daten aus Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl lassen darauf schließen, dass die renale Fentanyl-Clearance älterer Patienten möglicherweise vermindert und die Halbwertszeit verlängert ist. Daher können ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Ältere Patienten müssen, wenn sie mit Fentanyl-Pflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis, falls erforderlich, reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Geschwächte Patienten und Patienten mit geringem Körpergewicht

Geschwächte Patienten und Patienten mit geringem Körpergewicht oder kachektische Patienten müssen sorgfältig auf Anzeichen einer Überdosierung beobachtet und die Dosis gegebenenfalls vermindert werden.

Pädiatrische Patienten

Fentanyl-Pflaster darf nicht bei opioid-naiven pädiatrischen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht die Gefahr für eine schwere oder lebensbedrohende Hypoventilation, unabhängig von der Dosierung des transdermalen Pflasters.
Fentanyl-Pflaster wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht und darf daher bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden. Es darf nur bei opioid-toleranten Kindern von 2 Jahren oder älter angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Lassen Sie bei Kindern zum Schutz vor versehentlicher Einnahme bei der Wahl der Applikationsstelle Vor-

sicht walten (siehe Abschnitt 6.6) und kontrollieren Sie das Anhaften des Pflasters sorgfältig.

Patienten mit Myasthenia gravis

Nicht-epileptische (myo)klonische Reaktionen können auftreten. Bei der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis ist Vorsicht geboten.

Gewöhnungseffekte, Abhängigkeit und Missbrauchspotential

Bei wiederholter Anwendung/Gabe von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Eine iatrogene Abhängigkeit durch die Verabreichung von Opioiden ist jedoch selten.

Patienten mit einer Vorgeschichte zu Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch sind stärker gefährdet, eine Abhängigkeit und einen Missbrauch bei einer Opioid-Therapie zu entwickeln. Patienten mit erhöhtem Risiko für Missbrauch von Opioiden können dennoch angemessen mit Opioid-Formulierungen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung behandelt werden; diese Patienten bedürfen jedoch einer entsprechenden Überwachung auf Anzeichen eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit. Der Fentanyl-Missbrauch ist vergleichbar mit dem anderer Opioid-Agonisten. Ein Abusus des Pflasters oder vorsätzlicher Missbrauch kann zu einer Überdosierung und/oder zum Tode führen.

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, ist das Stillen während der Behandlung mit Fentanyl- Pflaster abzubrechen (siehe auch Abschnitt 4.6).

Gemischte Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung mit Barbitursäurederivaten, Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Doping-Test

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe anderer zentraldämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Anxiolytika, Muskelrelaxanzien, sedierenden Antihistaminika und alkoholischen Getränken kann eine additive dämpfende Wirkung hervorgerufen werden. Das Auftreten von Atemdepression, Hypoventilation, Blutdruckveränderungen, Hypotonie und tiefer Sedierung, Koma oder Tod ist möglich. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung einer dieser Substanzen mit Fentanyl-Pflaster besondere Vorsicht und eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten. Die Dosis von einem oder von beiden Arzneimitteln ist gegebenenfalls zu reduzieren.

CYP3A4-Inhibitoren bzw. CYP3A4-Induktoren

Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv, hauptsächlich über Cytochrom P-450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl mit Cytochrom P-450-3A4 (CYP3A4)- Inhibitoren, z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem, Amiodaron, Erythromycin und Cimetidin, kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentration führen. Dieser Anstieg kann sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Effekte verstärken bzw. verlängern sowie zu einer schweren Atemdepression führen. In diesem Fall sind besondere Vorsicht sowie sorgfältige Betreuung und Überwachung des Patienten erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und Fentanyl-Pflaster wird deshalb nicht empfohlen, außer der Patient steht unter besonders sorgfältiger Betreuung und Überwachung (siehe auch Abschnitt 4.4). Patienten, insbesondere diejenigen, die Fentanyl-Pflaster und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sind auf Anzeichen einer Atemdepression zu überwachen. Wenn es gerechtfertigt ist, sind Dosisanpassungen vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mit Cytochrom P-450-3A4 (CYP3A4)-Induktoren, z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, kann zu einem Abfall der Fentanyl-Plasmakonzentration und zu einem verminderten therapeutischen Effekt führen. Dies kann eine Dosisanpassung des transdermalen Fentanyls erfordern. Nach Beendigung der Behandlung mit einem Cytochrom P-450- 3A4 (CYP3A4)-Induktor lässt die Wirkung des Induktors allmählich nach und kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentration führen, der sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Effekte verstärken bzw. verlängern und eine schwere Atemdepression verursachen kann. In diesem Fall sind besondere Vorsicht bzw. sorgfältige Betreuung und Überwachung des Patienten erforderlich.

Monoaminooxidasehemmer (MAO-Hemmer)

Transdermales Fentanyl darf bei Patienten, die gleichzeitig mit MAO-Hemmern (z.B. Tranylcypromin) behandelt werden, nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Über schwere und unberechenbare Interaktionen mit MAO-Hemmern, einschließlich einer Potenzierung der opioiden Effekte oder der serotoninergen Effekte, wurde berichtet. Deshalb darf Fentanyl-Pflaster innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern nicht verwendet werden.

MAO-Hemmer können laut Berichten die Wirkung von narkotischen Analgetika, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz, verstärken.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verwendung von transdermalem Fentanyl mit serotonergen Arzneimitteln wie einem selek-

tiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Norepinephrin- Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein Serotonin-Syndroms, eines möglicherweise lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen.

Gemischte Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren und eine relativ geringe intrinsische Aktivität. Sie antagonisieren deshalb teilweise den analgetischen Effekt von Fentanyl und können Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten verursachen (siehe auch Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten ist zu vermeiden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.

Opioidanalgetika können die Wirkung von Muskelrelaxantien steigern und somit eine Atemdepression verstärken.

Der Genuss von Alkohol ist von Patienten, die mit Fentanyl-Pflaster behandelt werden, zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor und die Sicherheit von Fentanyl während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Fentanyl passiert die Plazenta; das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt. Deshalb ist Fentanyl während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Bei einer längerfristigen Anwendung während der Schwangerschaft besteht das Risiko für Entzugserscheinungen beim Neugeborenen.

Die Anwendung von Fentanyl während der der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, weil transdermales Fentanyl nicht zur Behandlung von akuten oder postoperativen Schmerzen angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.3). Darüber hinaus wird von der Anwendung während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) auch abgeraten, weil Fentanyl die Plazenta passiert und eine Atemdepression beim Fetus oder Neugeborenen verursachen kann.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher sollen Frauen während der Behandlung und bis mindestens 72 Stunden nach dem Entfernen des letzten Fentanyl-Pflasters nicht stillen. Die innerhalb des Zeitraums von 72 Stunden seit der Entfernung des letzten Pflasters produzierte Milch ist zu verwerfen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Fentanyl hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dieses Präparat kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Alkohol verstärkt diesen Effekt.

Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol oder Tranquilizern zu erwarten. Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind
– ohne weitere Beeinflussung durch andere Wirkstoffe, sind nicht zwangsläufig eingeschränkt. Deshalb sollen die Patienten ihren Arzt fragen, ob die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanyl wurde an 1.854 Patienten in 11 klinischen Studien (doppelblind Fentanyl- Pflaster [Plazebo oder aktive Kontrolle] und/oder offen Fentanyl-Pflaster [keine Kontrolle oder aktive Kontrolle]) zur Behandlung von chronischen tumorbedingter und nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Diese Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens 1 Dosis Fentanyl erhielten.

Basierend auf zusammengefassten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Übelkeit (35,7 %), Erbrechen (23,2 %), Obstipation (23,1 %), Somnolenz (15,0 %), Schwindel (13,1 %) und Kopfschmerzen (11,8 %).

Nebenwirkungen (einschließlich der oben angeführten), über die entweder in klinischen Studien oder während der Erfahrung nach Markteinführung mit Fentanyl berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Häufigkeiten in der Tabelle sind folgendermaßen definiert:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 und < 1/10)
gelegentlich	≥ 1/1.000 und < 1/100)
selten	≥ 1/10.000 und < 1/1.000)
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.

Systemorganklasse	***Häufigkeit: Nebenwirkung***
Erkrankungen des Immunsystems	häufig: Überempfindlichkeit

	sehr selten: anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Laryngospasmus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig: Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	häufig: Insomnie, Depressionen, Angstzustände, Konfusionszustände, Halluzinationen, Sedierung, Nervosität gelegentlich: Wahnideen, Erregungszustände, Agitiertheit, Desorientiertheit , Euphorie
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig: Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen häufig: Tremor, Parästhesie gelegentlich: Hypästhesie, Sprachstörungen, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand- mal-Anfälle), Amnesie sehr selten: Ataxie, verringerter Bewusstseinsgrad, Bewusstlosigkeit
Augenerkrankungen	selten: Miosis, Amblyopie sehr selten: verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	häufig: Vertigo
Herzerkrankungen	häufig: Palpitationen, Tachykardie gelegentlich: Bradykardie, Zyanose selten: Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	häufig: Hypertonie gelegentlich: Hypotonie selten: Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig: Dyspnoe gelegentlich: Atemdepression, Atemnot (einschließlich Atemstillstand und Bradypnoe, siehe Abschnitt 4.9) selten: Apnoe, Hypoventilation sehr selten: Bradypnoe, Hämoptyse, Lungenstauung und Pharyngitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation häufig: Diarrhoe, Mundtrockenheit, abdominelle Schmerzen, Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie gelegentlich: Ileus selten: Subileus, Schluckauf sehr selten: schmerzhafte Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig: Hautreaktionen an der Anwendungsstelle, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Exanthem, Erythem gelegentlich: Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankung, Dermatitis, Kontaktdermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig: Muskelkrämpfe gelegentlich: Muskelzuckungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig: Harnverhalten, Harnwegsinfektion sehr selten: Cystalgie, Oligurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich: erektile Dysfunktion, Störung der Sexualfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig: Müdigkeit, periphere Ödeme, Asthenie, Unwohlsein (Malaise), Kältegefühl gelegentlich: Reaktionen an der Applikationsstelle, Krankheitsgefühl (grippeähnliche Erkrankung), Gefühl von Körpertemperaturschwankungen, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Entzugserscheinungen, Pyrexie selten: Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle

Wie bei anderen Opioid-Analgetika können sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit bei wiederholter Anwendung von Fentanyl-Pflaster entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Umstellung von anderen stark wirksamen Opioiden auf Fentanyl-Pflaster oder bei abruptem Abbruch der Therapie kann es bei Patienten zu Entzugserscheinungen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzuständen und Kältezittern kommen (siehe Abschnitt 4.2). Ein langsames Reduzieren der Dosis kann die Schwere der Entzugserscheinungen verringern.
Sehr selten wurde berichtet, dass es durch längerfristige Anwendung von Fentanyl-Pflaster während der Schwangerschaft zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen gekommen ist (siehe Abschnitt 4.6).

Pädiatrische Population

Bei Kindern und Jugendlichen entsprach das Nebenwirkungsprofil jenem von Erwachsenen. Neben den während einer Opioid-Behandlung zur Schmerzlinderung bei schwerkranken Kindern üblicherweise zu erwarten-

den Nebenwirkungen, sind keine weiteren Risiken bei bestimmungsgemäßen Gebrauch von Fentanyl-Pflaster bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren bekannt. Sehr häufig wurde in den pädiatrischen Studien über Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe und Pruritus berichtet.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Die schwerwiegendsten Auswirkungen von Fentanyl sind Atemdepression mit Cheyne- Stokes-Atmung und/oder Zyanose, Lethargie, Stupor und Koma. Wie auch andere Opioide, provoziert Fentanyl in Überdosen eine ZNS-Depression. Weitere Symptome sind Hypothermie und/oder feucht- kalte Haut, schlaffe Skelettmuskulatur, Bradykardie sowie Hypotonie. Das akute Vergiftungsbild weist im Wesentlichen ausgeprägte Sedierung, Ataxie, Miosis, Atemdepression und Krämpfe auf, wobei die Atemdepression besonders hervorzuheben ist.

Maßnahmen

Bei einer Atemdepression sind sofort Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Es ist unter anderem wichtig, das Pflaster sofort zu entfernen und den Patienten durch Ansprache oder körperliche Stimulierung zum Atmen anzuhalten. Danach kann ein spezifischer Opioidantagonist, wie z. B. Naloxon, verabreicht werden.

Für Erwachsene wird eine Initialdosis von 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös empfohlen. Bei Bedarf kann eine entsprechende Dosis alle zwei bis drei Minuten injiziert, oder als kontinuierliche Infusion in Form von 2 mg in 500 ml Natriumchloridlösung (0,9 %) oder 5 % Glucoselösung verabreicht werden. Die Infusionsrate richtet sich nach der zuvor verabreichten Bolus-Injektion und dem individuellen Ansprechen des Patienten. Ist eine intravenöse Verabreichung nicht möglich, kann Naloxonhydrochlorid auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung erfolgt der Wirkungseintritt langsamer als nach intravenöser Gabe. Die Wirkung einer intramuskulären Verabreichung wird länger anhalten als die nach intravenöser Verabreichung.

Es ist zu beachten, dass die Atemdepression auf Grund der langsamen Fentanyl-Elimination länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten. Das Intervall zwischen den intravenösen Gaben des Antagonisten muss daher vorsichtig und sorgfältig gewählt werden, da es auch nach der Entfernung des Pflasters zu einer Re-Narkotisierung kommen kann.

Dessen wiederholte intravenöse Gabe oder eine kontinuierliche Naloxon-Infusion, je nach Zustand des Patienten, kann erforderlich werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Dabei ist vor der Anwendung die Fachinformation der naloxonhaltigen Arzneimittel zu beachten.

Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten.

Je nach Ausmaß der Atemdepression und Bewusstseinszustand kann eine weitere intensivmedizinische Behandlung (z.B. Intubation und Beatmung) erforderlich sein, d.h. falls die klinische Situation es erfordert, muss eine Sicherung der Atemwege eingeleitet und erhalten werden, gegebenenfalls mit einem Oropharyngeal- oder Endotrachealtubus, mit Sauerstoffzufuhr und assistierter oder kontrollierter Atmung, je nach Erfordernis. Auf adäquate Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Ursache einer schweren und/oder andauernden Hypotonie kann eine Hypovolämie sein. Sie wird mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide, Phenylpiperidin Derivate
ATC Code: N02AB03

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vor allem mit dem μ-Rezeptor interagiert. Die wichtigsten therapeutischen Effekte sind Analgesie und Sedierung. Die Serumkonzentrationen von Fentanyl, die bei Opioid-naiven Patienten einen minimalen analgetischen Effekt bewirken, liegen zwischen 0,3-1,5 ng/ml. Bei Serumspiegeln von über 2 ng/ml nimmt die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu. Sowohl die niedrigste wirksame Fentanylkonzentration als auch die Konzentration, die Nebenwirkungen verursacht, werden mit der Entwicklung einer zunehmenden Toleranz ansteigen.

Die Tendenz einer Toleranzentwicklung ist individuell sehr unterschiedlich.

Weitere zentrale Wirkungen des Fentanyls sind Sedierung, Atemdepression (Änderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums im Hirnstamm gegenüber CO_2), Erbrechen (Stimulierung der Chemorezeptoren in der Area postrema des Hirnstamms), Verengung der Pupillen sowie eine antitussive Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Fentanyl-Pflaster ermöglicht über die Haut eine kontinuierliche systemische Verabreichung von Fentanyl über eine 72-Stunden Applikationsperiode.

Bedingt durch die freisetzende Polymer-Matrix und die Diffusion von Fentanyl durch die Hautschichten ist die Freisetzungsrate relativ konstant.

Resorption

Nach initialer Fentanyl Genericon-Applikation steigen die Fentanylkonzentrationen im Serum allmählich an. Konstante Serumkonzentrationen werden im Allgemeinen zwischen 12 und 24 Stunden nach Applikation erreicht und halten für den Rest der 72-Stunden-Applikationsperiode an. Die erreichbaren Fentanylkonzentrationen im Serum sind proportional zur Pflastergröße.

Am Ende der zweiten 72-Stunden-Applikation wird eine Steadystate -Serumkonzentration erreicht, die während der nachfolgenden Applikationen von Pflastern derselben Größe aufrechterhalten bleibt.

Basierend auf einem pharmakokinetischen Modell kann die Serumkonzentration von Fentanyl um 14 % (0-26 %) ansteigen, wenn ein neues Pflaster bereits nach 24 Stunden (im Vergleich zu den empfohlenen 72 Stunden) angewendet wird.

Verteilung

Die Plasmaeiweißbindung beträgt 84 %.

Biotransformation

Fentanyl wird schnell und extensiv, hauptsächlich durch CYP3A4, in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit Norfentanyl ist inaktiv. Die Haut dürfte transdermal freigesetztes Fentanyl nicht metabolisieren. Das wurde in einem humanen Keratinozyten Cell Assay und in klinischen Studien festgestellt, wobei 92 % der vom System freigesetzten Fentanyl-Dosis unverändert im systemischen Kreislauf gefunden wurde.

Elimination

Bedingt durch den Aufbau eines Hautdepots, aus dem noch restliches Fentanyl resorbiert wird, liegt die Halbwertszeit von transdermal verabreichtem Fentanyl nach 24 stündiger Anwendung bei 17 Stunden (Bereich 13 - 22 Stunden). Nach 72 stündlicher Anwendung liegt die mittlere Halbwertszeit bei 20 -27 Stunden. Dies erklärt auch das langsamere Absinken der Serumkonzentration von Fentanyl nach Entfernen des Pflasters als nach i.v. Infusion, wo die Halbwertszeit bei ca. 7 Stunden (Bereich 3 – 12) liegt.

Innerhalb von 72 Stunden nach i.v. Fentanyl Verabreichung werden ca. 75 % der aufgenommenen Substanz überwiegend als Metaboliten und nur zu weniger als 10 % unverändert über den Urin ausgeschieden. Ca. 9 % der Dosis werden in überwiegend metabolisierter Form mit den Fäzes ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Daten aus Studien mit intravenösem Fentanyl lassen darauf schließen, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit haben können und dass sie empfindlicher als jüngere Patienten auf das Arzneimittel reagieren können.

In einer Studie mit gesunden älteren Probanden und Fentanyl Genericon waren die kinetischen Daten von Fentanyl im Vergleich zu jenen gesunder jüngerer Probanden nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen älterer Probanden tendenziell niedriger und die mittleren Halbwertszeitwerte auf ca. 34 Stunden verlängert waren. Ältere Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu überwachen und nötigenfalls ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4)

Pädiatrische Patienten

Bei Kindern unter 2 Jahren wurde Fentanyl Genericon nicht untersucht. In Untersuchungen bei älteren Kindern konnte nach Anpassung hinsichtlich des Körpergewichts gezeigt werden, dass die Clearance bei pädiatrischen Patienten um ca. 20 % höher lag als bei Erwachsenen. Diese Ergebnisse wurden bei der Festlegung der Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt. Fentanyl Genericon darf ausschließlich an opiodtolerante Kinder über 2 Jahre verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Die Halbwertszeit von transdermal verabreichtem Fentanyl liegt bei Kindern bei 22-25 Stunden.

Leberfunktionsstörung

In einer Studie mit Patienten mit Leberzirrhose wurde die Pharmakokinetik einer Fentanyl Einzelanwendung (50 Mikrogramm/h) bewertet. Obwohl tmax und t1/2 nicht verändert waren, waren mittlerer Plasmaspiegel Cmax um 35 % und AUC um 73 % erhöht. Patienten mit Leberfunktionsstörung sind sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu überwachen und nötigenfalls ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Daten aus einer Studie mit intravenös verabreichten Fentanyl lassen vermuten, dass Patienten nach Nierentransplantation eine reduzierte Clearance haben können. Erhalten Patienten mit Nierenfunktionsstörung Fentanyl Genericon, sind sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl- Toxizität zu überwachen und nötigenfalls ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Fentanyl Genericon ist ein Transdermales Therapeutisches System (TTS), das folgendermaßen aufgebaut ist:

Die Oberseite des transdermalen Pflasters besteht aus einer Reservoirschicht, die 6 % Fentanyl enthält und von einer Trägerfolie bedeckt ist. Darunter befindet sich eine adhäsive Matrixschicht, die 4 % Fentantyl enthält. Diese Matrixschicht ist durch eine Abziehfolie bedeckt, die vor dem Gebrauch zu entfernen ist.
Entsprechend der unterschiedlich großen Resorptionsfläche der 4 Systeme von 15, 30, 45, 60 cm^2 werden etwa 25, 50, 75 oder 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde an die Haut freigegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität, Genotoxizität und Karzinogenität

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.
In vitro zeigte Fentanyl, wie andere Opioid-Analgetika auch, mutagene Wirkungen an Säugerzellen, allerdings nur in cytotoxischen Konzentrationen und bei metabolischer Aktivierung. Die Mutagenitätsprüfung von Fentanyl in Bakterien und im Nager in vivo verlief negativ. Fentanyl wurde in einer 2 jährigen Karzinogenitätsstudie mit Ratten bei subkutanen Dosen bis zu 33 Mikrogramm/kg/Tag bei Männchen oder 100 Mikrogramm/kg/Tag bei Weibchen nicht mit einer steigenden Häufigkeit von Tumoren in Zusammenhang gebracht (das 0,16- und 0,39-fache der humanen täglichen Belastung, die durch das 100 Mikrogramm/h Pflaster erreicht wird basierend auf einem $AUC_{0-24\,h}$ Vergleich).

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an weiblichen Ratten ergaben sowohl eine verminderte Fertilität als auch Embryomortalität. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die embryotoxischen Effekte indirekt in Verbindung mit der maternalen Toxizität und nicht mit einer direkten Wirkung auf den Embryo stehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Fentanyl geht in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie:

laminierter Polyester / Ethyl Vinyl Acetate Film

Reservoirschicht:

Duro Tak 87-4098 (Acrylat Copolymer),
Duro Tak 87-2353 (Acrylat Copolymer),
Laurylalkohol

Matrixschicht:

Duro Tak 87-4098 (Acrylat Copolymer),
Laurylalkohol

Abziehfolie:

silikonierter Polyester-Film Tinte

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Pflaster ist einzeln in einem versiegelten Beutel aus Verbundfolie (Papier, Polyethylenterephthalat, Aluminium, Polyacrylnitril-Copolymer) verpackt.
1 Packung enthält 5 Pflaster.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweis für die Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2

Hinweis für die Entsorgung

Zur Entsorgung soll das benutzte Pflaster mit den Klebeflächen aneinandergeklebt werden und in die Apotheke gebracht werden. Nicht benutzte Pflaster sind in die (Krankenhaus) Apotheke zurückzubringen.

Sonstige Hinweise

Fentanyl Genericon transdermale Pflaster dürfen ausschließlich auf der Haut der Person zur Anwendung kommen, für die es ärztlicherseits bestimmt ist. In einer kleinen Zahl von Fällen haftete das Pflaster nach engerem Körperkontakt auf der Haut einer anderen Person. In einem solchen Fall sollte das Pflaster sofort entfernt werden. Nach dem Aufkleben bzw. dem Entfernen des Pflasters bitte die Hände waschen.

7. Inhaber der Zulassung

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. Zulassungsnummer

1-27124

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. August 2007 / 24. Februar 2015

10. Stand der Information

April 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.