Fentanyl 1A Pharma 75 Mikrogramm/h-Depotpflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Depotpflaster mit 30 cm^2 Absorptionsfläche enthält 7,5 mg Fentanyl (entsprechend 75 Mikrogramm/Std. Wirkstoff-Freisetzung).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Aussehen:

Längliches Pflaster bestehend aus einer Klebefläche und einem erhabenen Wirkstoffreservoir.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

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

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche:

Schwere chronische Schmerzen bei opioidtoleranten Kindern ab 2 Jahren, die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können und einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fentanyl 1A Pharma soll nur unter Aufsicht von in der Schmerztherapie erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung

Fentanyl 1A Pharma 25 Mikrogramm/h-Depotpflaster setzt Fentanyl über 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm/h, bei einer Absorptionsfläche von 10 cm^2).
Fentanyl 1A Pharma 50 Mikrogramm/h-Depotpflaster setzt Fentanyl über 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von 50 Mikrogramm/h, bei einer Absorptionsfläche von 20 cm^2).
Fentanyl 1A Pharma 75 Mikrogramm/h-Depotpflaster setzt Fentanyl über 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von 75 Mikrogramm/h, bei einer Absorptionsfläche von 30 cm^2).
Fentanyl 1A Pharma 100 Mikrogramm/h-Depotpflaster setzt Fentanyl über 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von 100 Mikrogramm/h, bei einer Absorptionsfläche von 40 cm^2).

Erwachsene

Die Dosierung erfolgt individuell auf der Basis der Vorbehandlung des Patienten mit Opioiden und unter Berücksichtigung

- einer möglichen Toleranzentwicklung
- des aktuellen Allgemeinzustands, des Krankheitsbildes des Patienten und
- des Schweregrades der Erkrankung.

Die erforderliche Fentanyldosierung wird individuell angepasst und muss regelmäßig nach jeder Verabreichung überprüft werden.

Patienten die erstmals mit Opioiden behandelt werden:

Bei Patienten, die vorher nicht mit stark wirksamen Opioiden behandelt wurden, sollte die Anfangsdosis 12,5 bis 25 Mikrogramm/Stunde nicht überschreiten.
Bei sehr alten oder schwachen Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfehlenswert, eine Opioidbehandlung mit Fentanyl 1A Pharma zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin begonnen werden und nach Feststellung der optimalen Dosierung Fentanyl 1A Pharma verabreicht werden.

Bei Opioid-toleranten Patienten

Die Initialdosis von Fentanyl sollte auf den Opioid-Analgetika-Bedarf der letzten 24 Stunden basieren.

Umstellung von anderen Opioiden:

Bei der Umstellung der Therapie von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl sollte die Initialdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt werden.
2. Die erhaltene Summe sollte unter Verwendung von Tabelle 1 in die entsprechende orale Morphin-Dosis überführt werden.
3. Die entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt ermittelt werden:
   a. unter Verwendung von Tabelle 2 bei Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 150:1)
   b. unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 100:1)

Tabelle 1: Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung

Alle in der Tabelle dargestellten Dosen sind in ihrem analgetischen Effekt äquivalent zu 10 mg paren-

teralem Morphin.

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

* Auf Grundlage von Einzeldosisstudien, in denen die i.m.-Dosierung jedes einzelnen der oben genannten Arzneimittel mit Morphin verglichen wurde, um eine äquivalente Wirksamkeit zu erreichen. Bei Umstellung von parenteraler zu oraler Anwendung werden die oralen Dosierungen empfohlen.

Tabelle 2: Empfohlene Initialdosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis[1] (für Patienten die einer Opioid-Rotation bedürfen)

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	***Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)***
<44	12,5
45-134	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
Bei pädiatrischen Patienten[2]	
30 - 44	12,5
45 - 134	25

1 In klinischen Studien wurden diese Bereiche der täglichen Morphin-Dosis als Basis für die Umrechnung auf Fentanyl transdermale Pflaster verwendet.

2 Die Umrechnung auf Fentanyl transdermales Pflaster in Dosierungen über 25 Mikrogramm/Stunde ist bei Erwachsenen und Kindern gleich.

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

Bei Kombination mehrerer Pflaster kann eine Fentanylfreisetzungsrate von mehr als 100 Mikrogramm/h erreicht werden.
Die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von Fentanyl 1A Pharma sollte nicht durchgeführt werden, bevor das Pflaster 24 Stunden getragen wurde, da in den ersten 24 Stunden nach Applikation des Pflasters die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ansteigen. In den ersten 12 Stunden nach dem Wechsel zu Fentanyl 1A Pharma erhält der Patient noch sein bis dahin verabreichtes Analgetikum in der bisherigen Dosis; in den nächsten 12 Stunden bedarfsorientiert.
Da maximale Fentanylspiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht werden, wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentanyl 1A Pharma oder nach jeder Auftitrierung der Dosis mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, einschließlich möglicher Hypoventilation, zu überwachen.

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell titriert werden. Bei Patienten, bei denen die Wirkung im Zeitraum 48-72 Stunden nach der Applikation deutlich nachlässt, kann es notwendig sein, das Fentanyl- Pflaster schon nach 48 Stunden zu wechseln.
Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h sind erhältlich und eignen sich für die Dosistitration im unteren Dosierungsbereich.
Wenn die schmerzstillende Wirkung am Ende der initialen Applikationsperiode ungenügend ist, kann die Dosis nach 3 Tagen erhöht werden, bis die erwünschte Wirkung für den jeweiligen Patienten erreicht ist. Eine zusätzliche Dosisanpassung sollte normalerweise in 25 Mikrogramm/Stunde-Schritten durchgeführt werden, wobei der zusätzlichen Erfordernisse zur Schmerzstillung und der Schmerzstatus des Patienten berücksichtigt werden sollten. Für die Patienten können periodisch zusätzliche, schnell wirkende Analgetika erforderlich sein, um Schmerzdurchbrüche zu verhindern. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung oder alternative Verabreichung von Opioiden sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine Fentanyl 1A Pharma-Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.
Entzugserscheinungen wurden trotz geeigneter analgetischer Wirksamkeit beim Wechsel von einer Langzeitbehandlung mit Morphin zu transdermalem Fentanyl berichtet. Im Fall von Entzugserscheinungen wird empfohlen, diese mit kurzwirksamem Morphin in niedrigen Dosen zu behandeln.

Umstellung oder Beendigung der Therapie

Wenn ein Absetzen des Pflasters notwendig ist, sollte jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden schrittweise, beginnend mit einer niedrigen Dosierung und langsam ansteigenden Dosen durchgeführt werden, da die Fentanyl-Serumkonzentrationen nach Entfernen des Pflasters schrittweise abfallen. Es dauert mindestens 17 Stunden, bis die Fentanyl-Serumkonzentration um 50% abgefallen ist. Als allgemeine Regel gilt, dass eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden muss, um Entzugssymptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Angst und Muskelzittern) zu vermeiden. Die Tabellen 2 und 3 dürfen nicht für die Umstellung von transdermalem Fentanyl auf eine Morphin-Therapie verwendet werden.

Anwendung bei älteren und geschwächten Patienten

Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten sollten sorgfältig auf Symptome einer Überdosierung hin überwacht werden, gegebenenfalls ist die Dosis zu reduzieren.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Kinder im Alter von 16 Jahren und darüber:

Es ist die Dosierung für Erwachsene anzuwenden.

Kinder zwischen 2 und 16 Jahren:

Fentanyl trandermales Pflaster sollte nur bei opioid-toleranten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis 16 Jahren) verwendet werden, die bereits mindestens 30 mg orale Morphinäquivalente pro Tag erhalten. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl transdermales Pflaster, siehe Tabelle 2.
Für Kinder, die mehr als 90 mg orales Morphinäquivalent pro Tag erhalten, liegen derzeit nur begrenzte Informationen aus klinischen Studien vor. In den pädiatrischen Studien wurden die erforderlichen Dosen des fentanylhaltigen transdermalen Pflasters konservativ berechnet: 30 mg bis 44 mg orales Morphin pro Tag oder seine äquivalente Opioid-Dosis wurden durch ein Fentanyl transdermales Pflaster 12,5 Mikrogramm/ Stunde ersetzt. Es wird darauf hingewiesen, dass dieses Umrechnungsschema für Kinder nur für den Wechsel von oralem Morphin (oder seinem Äquivalent) auf Fentanyl transdermale Pflaster gilt. Das Umrechnungsschema kann nicht zur Umstellung von Fentanyl transdermalen Pflastern auf andere Opioide angewendet werden, da es zu einer Überdosierung kommen könnte.
Innerhalb der ersten 24 Stunden ist die Wirkung der ersten Dosis des Fentanyl transdermalen Pflasters nicht optimal. Daher sollte der Patient während der ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Fentanyl transdermales Pflaster seine bisherige reguläre Analgetikadosis erhalten. In den nächsten 12 Stunden sollten diese Analgetika bedarfsorientiert gegeben werden.

Da maximale Fentanylspiegel nach 12- bis 24-stündiger Behandlung auftreten, wird eine Überwachung des pädiatrischen Patienten auf Nebenwirkungen (einschließlich Hypoventilation) hin empfohlen, und zwar mindestens über 48 Stunden nach Beginn der Therapie mit Fentanyl transdermalem Pflaster oder Dosiserhöhung (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Bei unzureichender analgetischer Wirkung von Fentanyl transdermalem Pflaster sollte zusätzlich Morphin oder ein anderes kurz wirksames Opioid gegeben werden. In Abhängigkeit vom Bedarf an zusätzlichen Analgetika und dem Schmerzstatus des Kindes kann entschieden werden, mehr Pflaster anzuwenden. Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12,5 Mikrogramm/Stunde erfolgen.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten sorgfältig auf Symptome einer Überdosierung hin überwacht werden, gegebenenfalls ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung

Das Depotpflaster darf nicht zerschnitten werden, da keine Informationen über Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit derartig zerteilter Pfaster vorliegen.

Fentanyl transdermales Pflaster sollte auf eine glatte Hautstelle des Oberkörpers oder Oberarms ohne Reizungen oder Strahlenschädigungen aufgeklebt werden.

Zur Anwendung bei Kindern:

Bei kleinen Kindern ist der obere Teil des Rückens die bevorzugte Stelle zur Anbringung des Pflasters, um die Möglichkeit der Pflasterentfernung durch das Kind zu minimieren.

Für andere Applikationsstellen liegen keine Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik vor.

Anwendung bei allen Patienten:

Haare an der Anwendungsstelle (vorzugsweise unbehaarte Stellen) sollten vor der Applikation abgeschnitten (nicht rasiert) werden. Wenn die Stelle vor der Applikation des Pflasters gereinigt werden muss, sollte dies mit Wasser erfolgen. Seifen, Öle, Lotionen, Alkohol oder andere Mittel, die die Haut reizen oder seine Eigenschaften ändern könnten, sollten nicht verwendet werden. Die Haut sollte vor der Applikation des Pflasters vollkommen trocken sein. Vor der Anwendung sollten die Pflaster geprüft werden. Pflaster, die zerschnitten, geteilt oder in irgendeiner Weise beschädigt sind, dürfen nicht verwendet werden.

Fentanyl transdermales Pflaster ist sofort nach dem Öffnen der Packung aufzukleben. Die klebende Seite des Pflasters sollte nicht berührt werden. Nach dem Entfernen der Schutzfolie sollte das transdermale Pflaster fest mit der Handfläche für etwa 30 Sekunden aufgedrückt werden, um einen vollständigen Kontakt mit der Haut sicherzustellen, insbesondere um die Ecken herum. Danach sollen die Hände mit reinem Wasser gewaschen werden.

Da das transdermale Pflaster nach außen durch eine wasserfeste Schutzfolie geschützt ist, kann es auch während des Duschens getragen werden. Gelegentlich kann ein zusätzliches Ankleben des Pflasters notwendig sein.

Dauer der Anwendung

Ein Wechsel des Pflasters sollte nach 72 Stunden erfolgen. Falls im Einzelfall ein früherer Wechsel erforderlich ist, darf nicht eher als nach 48 Stunden gewechselt werden, da sonst mit einem Anstieg der mittleren Fentanylkonzentration gerechnet werden muss. Es muss jeweils eine neue Hautstelle gewählt werden. Jedes Hautareal sollte erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut benutzt werden. Der analgetische Effekt kann nach Entfernung des Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Wenn sich nach Abziehen des Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Seife und Wasser entfernt werden. Die Reinigung darf keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Pflastereinwirkung – durch die Haut penetrieren könnten.

Der Bedarf einer kontinuierlichen Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fentanyl, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder den Kleber des Pflasters
- akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dosistitration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist und weil dies zu einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation führen kann
- gleichzeitiger Behandlung von Monoaminooxidase (MAO)-Hemmern oder innerhalb von 14 Tagen nach Behandlung mit MAO-Hemmern
- schwer beeinträchtigte ZNS-Funktion
- schwere Atemdepression

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fentanyl 1A Pharma darf nicht zur Behandlung akuter oder postoperativer Schmerzen verwendet werden, da eine Dosistitration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist, und eine schwere, mögli-

cherweise letal verlaufende Hypoventilation auftreten kann.
Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollen nach Entfernen des Pflasters mindestens 24 Stunden oder länger überwacht werden, je nach klinischer Symptomatik, da die Serumkonzentration von Fentanyl schrittweise abfällt und um ca. 50 % innerhalb von 17 (Bereich 13 – 22) Stunden abnimmt (siehe Abschnitt 5.2).
Fentanyl transdermale Pflaster sollten vor und nach der Verwendung außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.
Das Arzneimittel sollte nur im Zusammenhang mit einer integrierten Schmerztherapie angewendet werden, in denen der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.
Eine Behandlung mit Fentanyl Depotpflaster sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanylpflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.
Es wird nicht empfohlen eine Behandlung mit Dosierungen über 12 µg/h bei Opioid-naiven Patienten zu initiieren. Bei Anwendung von höheren Initialdosierungen bei Opioid-naiven Patienten wurde in sehr seltenen Fällen eine signifikante Atemdepression und/oder Letalität beobachtet.
Bei chronischen nicht Tumor-bedingten Schmerzen könnte es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnellfreisetzenden starken Opioiden (z.B. Morphin) zu beginnen und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids Fentanyl Pflaster zu verordnen.
Das Depotpflaster darf nicht geteilt, zerschnitten oder auf andere Weise beschädigt werden, da keine Informationen über Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit derartig zerteilter Pflaster vorliegen.
Es ist nicht möglich, die Auswechselbarkeit von verschiedenen fentanylhaltigen transdermalen Systemen bei einzelnen Patienten sicherzustellen. Daher wird darauf hinwiesen, dass Patienten nicht ohne eine zusätzliche ärztliche Überwachung von einem System auf ein anderes umgestellt werden sollen.
Falls höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, sollte die Opioidbehandlung neu bewertet werden.
Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung üblicher Dosen sind Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die erstgenannten sind vorübergehend und die Ursache sollte untersucht werden, falls die Symptome anhalten. Obstipation hingegen hält während der Behandlung an. All diese Effekte sind vorhersehbar und sollten daher berücksichtigt werden um die Behandlung zu optimieren, insbesondere die Obstipation. Oft sind Abhilfemaßnahmen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Durchbruchschmerzen

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

Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden können einige Patienten unter Fentanyl 1A Pharma eine Atemdepression erfahren. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters noch bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression wächst mit der Fentanyl-Dosis (siehe Abschnitt 4.9). ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (siehe Abschnitt 4.5).

Opioidnaive und nicht-opioidtolerante Patienten

Die Einstellung opioidnaiver Patienten auf Fentanyl transdermale Pflaster ging in sehr seltenen Fällen mit einer signifikanten Atemdepression und/oder tödlichem Ausgang einher. Grundsätzlich ist das Auftreten einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation bei Ersteinstellung opioidnaiver Patienten auch bei der niedrigsten Wirkstärke eines Fentanyl transdermalen Pflasters möglich. Es wird empfohlen, Fentanyl transdermale Pflaster nur bei Patienten anzuwenden, die eine ausreichende Opioidtoleranz gezeigt haben (siehe Abschnitt 4.2).

Chronische Lungenerkrankungen

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

Abhängigkeit und Missbrauchspotential

Bei wiederholter Anwendung von Fentanyl können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit vom Wirkstoff entwickeln, was jedoch bei Schmerztherapien in Zusammenhang mit Krebserkrankungen selten der Fall ist. Wie bei anderen Opioiden ist das Risiko einer Abhängigkeit bei Patienten mit einer bekannten Abhängigkeit von Arzneimitteln oder Drogen sowie bei Alkoholismus in der Anamnese deutlich erhöht. Patienten mit erhöhtem Risiko einer Opioid- Abhängigkeit können trotzdem mit Opioid-Darreichungsformen mit veränderter Wirkstofffreisetzung angemessen behandelt werden. Diese Patienten verlangen jedoch eine Überwachung hinsichtlich Zeichen von falscher Anwendung, Missbrauchs oder Abhängigkeit. Fentanyl kann auf ähnliche Weise wie andere Opioid-Agonisten missbraucht werden. Missbrauch oder vorsätzliche falsche Anwendung von Fentanyl kann zu Überdo-

sierung und/oder Tod führen.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl sollte bei Patienten, die besonders anfällig für intrakranielle Effekte einer CO_2-Retention sein können, wie solche mit evidentem intrakraniellem Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht angewendet werden. Fentanyl sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, bei denen ein Hirntumor entdeckt wurde.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen. Fentanyl 1A Pharma sollte bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden. Opioide können Hypotonie verursachen, speziell bei Patienten mit Hypovolämie. Vorsicht ist daher geboten bei der Behandlung von Patienten mit Hypotonie und/oder Patienten mit Hypovolämie. Hypotonie und Hypovolämie müssen vor Behandlungsbeginn korrigiert werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, so dass Patienten mit einer Lebererkrankung eine verlangsamte Elimination aufweisen können. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten, wenn sie mit dem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis, wenn nötig, reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10% Fentanyl werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollen, wenn sie mit dem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis gegebenenfalls reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Fieber, externe Wärmeeinflüsse

Aus einem pharmakokinetischen Modell geht hervor, dass die Fentanylkonzentrationen im Serum etwa um ein Drittel ansteigen können, wenn die Hauttemperatur auf 40° C ansteigt. Daher sollen Patienten mit Fieber auf Opioid-Nebenwirkungen hin besonders beobachtet werden und die Fentanyl-Dosis wenn nötig angepasst werden. Es besteht die Möglichkeit, dass das aus dem System freigesetzte Fentanyl in Abhängigkeit von der Temperatur zunimmt, was möglicherweise zu Überdosierung und Tod führt. Eine an gesunden Erwachsenen durchgeführte klinische Studie zur Pharmakologie zeigte, dass Wärmeanwendung am transdermalen Fentanyl-Pflaster die mittleren AUC-Werte von Fentanyl um 120% und die mittleren C_{max}-Werte um 61% erhöhte.

Alle Patienten sollen angewiesen werden, die mit Fentanyl versehene Applikationsstelle keinen direkten äußerlichen Wärmeeinflüssen, wie Heizkissen, Wärmeflaschen, elektrischen Heizdecken, geheizten Wasserbetten, Wärme- und Bräunungslampen, intensiver Sonnenbestrahlung, langen, heißen Bädern, Saunen oder heißen Whirlpool-Bädern auszusetzen.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl 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 bei 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. Nausea, Erbrechen, Diarrhoe) einschließen. Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, ist die Behandlung mit Fentanyl abzubrechen.

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl und Cytochrom-P450-(CYP) 3A4-Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Fentanyl mit Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen. Hierdurch kann eine schwere Atemdepression verursacht werden, die eine spezielle Patientenbetreuung und -überwachung erfordert. Daher wird die gleichzeitige Anwendung transdermaler Fentanyl-Pflaster und CYP3A4-Inhibitoren nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht. Patienten, insbesondere diejenigen, die Fentanyl transdermale Pflaster und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht, und es sollten gegebenenfalls. Dosisanpassungen vorgenommen werden.

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 dem Nicht-Pflaster-Träger zu einer Opioid-Überdosis führen. Die Patienten sollen angewiesen werden, dass bei Auftreten eines versehentlichen Pflastertransfers, das versehentlich übertragene Pflaster umgehend von der Haut des Nicht-Pflaster-Trägers entfernt werden muss. (siehe Abschnitt 4.9).
Ältere Patienten
Daten von Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl zeigen, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen. Darüber hinaus können ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Wenn ältere Patienten Fentanyl transdermale Pflaster anwenden, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl überwacht werden und die Dosis, sofern erforderlich, reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).
Kinder und Jugendliche
Bei opioid-naiven pädiatrischen Patienten sollte Fentanyl transdermales Pflaster nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation besteht unabhängig von der Dosis des transdermal verabreichten Fentanyl.
Es liegen keine Studien zu transdermalem Fentanyl bei Kindern unter 2 Jahren vor. Fentanyl transdermales Pflaster sollte nur bei opioid-toleranten Kindern ab 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Fentanyl transdermales Pflaster sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.
Um ein versehentliches Verschlucken des Pflasters durch Kinder zu verhindern, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle für das Pflaster geboten (siehe Abschnitt 4.2). Das Haften des Pflasters sollte engmaschig überprüft werden.
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 sollen über Maßnahmen zur Vermeidung von Obstipation informiert werden und eine prophylaktische Anwendung von Laxativa sollte in Betracht gezogen werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation geboten. Bei bestehendem paralytischen Ileus oder Verdacht darauf soll die Behandlung mit Fentanyl abgebrochen werden.
Stillzeit
Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, soll während der Behandlung mit Fentanyl Pflaster abgestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.6).
Patienten mit Myastenia gravis
Nicht-epileptische (myo-)klonische Reaktionen können auftreten. Bei der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis ist Vorsicht geboten.
Gleichzeitige Anwendung von gemischten Agonisten/Antagonisten
Die Kombination mit Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin sollte generell vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).
Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung von Fentanyl transdermalen Pflastern kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Fentanyl transdermalen Pflastern als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.
Hinweise zur Beseitigung siehe Abschnitt 6.6

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten sollte vermieden werden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.
Die gleichzeitige Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel, einschließlich Opioide, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Muskelrelaxanzien, sedierende Antihistaminika und alkoholische Getränke, kann zu additiven dämpfenden Wirkungen führen; Hypoventilation, Hypotonie und ausgeprägte Sedierung, Koma oder Tod können auftreten. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung einer der oben genannten Arzneimittel und Wirkstoffe mit Fentanyl besondere Vorsicht und eine sorgfältige Überwachung des Patienten. Die Dosis von einem oder beiden Arzneimitteln sollte reduziert werden.
CYP3A4-Inhibitoren
Fentanyl, ein Arzneistoff mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv, hauptsächlich von CYP3A4, metabolisiert.
Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl transdermalen Pflastern mit Cytochrom P450 3A4-

(CYP3A4-) Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentration führen. Dieser Anstieg kann sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Effekte verstärken oder verlängern sowie zu einer schweren Atemdepression führen. In diesem Fall sind besonders 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. (siehe auch Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit 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 Fentanyl Pflasters erfordern. Nach Beendigung der Behandlung mit einem 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 und sorgfältige Betreuung und Überwachung des Patienten erforderlich.

Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)

Die Anwendung von Fentanyl transdermale Pflaster wird nicht empfohlen bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmer benötigen. Schwere und unberechenbare Interaktionen mit MAO-Hemmern, welche eine Potenzierung der opioiden Effekte oder eine Potenzierung der serotonerger Effekte bewirken, wurden berichtet. Daher sollte Fentanyl innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verwendung von Fentanyl mit serotonergen Arzneimitteln, wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer kann das Risiko eines Serotonin- Syndroms, eines möglicherweise lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen.

Gleichzeitige Anwendung von gemischten Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu und eine relativ geringe intrinsische Aktivität an Opioid-Rezeptoren. Sie antagonisieren deshalb teilweise den analgetischen Effekt von Fentanyl und können Entzugssymptome bei Opioid-abhängigen Patienten verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Fentanyl in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, obwohl Fentanyl die Plazenta passiert. Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen. Deshalb sollte Fentanyl während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Fentanyl sollte während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht angewendet werden, da es nicht zur Behandlung akuter oder postoperativer Schmerzen geeignet ist (siehe Abschnitt 4.3). Darüber hinaus wird auch von der Anwendung während der Geburt abgeraten, da Fentanyl die Plazenta passiert und zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen kann.

Stillzeit:

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und Atemdepression beim gestillten Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung und nach dem Entfernen von Fentanyl mindestens 72 Stunden lang nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

In Tierstudien wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fentanyl hat einen großen Einfluss auf die geistigen und/oder mentalen Fähigkeiten, die für die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen erforderlich sind.

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, sind nicht zwangsläufig eingeschränkt. Besondere Vorsicht ist zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol oder Tranquilizern geboten, da die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können. Deshalb sollten die Patienten ihren Arzt fragen, ob die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanyl-Pflastern wurde an 1854 Probanden untersucht, die an 11 klinischen Studien (doppelblinde Anwendung [Plazebo oder Verum] und/oder offene Anwendung [kein Wirkstoff oder

Verum] von Fentanyl-Pflastern) zur Behandlung chronischer Tumor-bedingter oder nicht Tumorbedingter Schmerzen teilnahmen. Diese Probanden wendeten mindestens 1 Dosis des Fentanyl-Pflasters an und lieferten Daten zur Sicherheit. Basierend auf den zusammengefassten Daten zur Sicherheit aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mit % Inzidenz): Übelkeit (35,7%), Erbrechen (23,2%), Verstopfung (23,1%), Schläfrigkeit (15,0%), Schwindel (13,1%) und Kopfschmerzen (11,8%).
Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.
In der Tabelle unten sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Anwendung von Fentanyl- Pflastern in diesen klinischen Studien (einschließlich der oben genannten Nebenwirkungen) und aus Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Sehr häufig ≥1/10,
Häufig ≥1/100, <1/10,
Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100,
Selten ≥1/10.000, <1/1.000,
Sehr selten <1/10.000,
Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit				Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depressionen, Angstzustände, Konfusionszustände, Halluzinationen, Nervosität, Sedierung	Agitiertheit, Desorientierung, Euphorie		Wahnideen, Erregungszustände	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesien	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal-Anfälle), Amnesie, Sprachstörungen verringerter Bewusstseinsgrad, Bewusstlosigkeit		Ataxie	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis	Verschwommenes Sehen	Miosis, Amblyopie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo				
Herzerkrankungen		Palpitationen,	Bradykardie, Zyanose	Arrhythmien		

		Tachykardie				
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie	Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Gähnen, Rhinitis	Atemdepression, Atemnot	Apnoe, Hypoventilation		Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit[1], Erbrechen[1], Obstipation[1]	Diarrhö[1], Mundtrockenheit, abdominale Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus	Subileus, Schluckauf	Schmerzhafte Flatulenz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose, Pruritus[1], Ausschlag, Erythem	Ekzeme, allergische Dermatitis, Hauterkrankungen, Dermatitis, Kontaktdermatitis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelzuckungen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention			Oligurie, Cystalgie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion, Störungen der Sexualfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, periphere Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Kältegefühl	Reaktion am Verabreichungsort, grippeähnliche Erkrankung, Gefühl schwankender Körpertemperatur, Überempfindlichkeitsreaktionen am Verabreichungsort, Entzugserscheinungen[2], Fieber	Dermatitis oder Ekzeme am Verabreichungsort		

[1] siehe Abschnitt „Pädiatrische Patienten“ unten
[2] siehe Abschnitt „Beschreibung von bestimmten Nebenwirkungen“ unten

Beschreibung von bestimmten Nebenwirkungen

Wie bei anderen Opioid-Analgetika können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit bei wiederholter Anwendung von Fentanyl 1A Pharma entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Opioid-Entzugserscheinungen (wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Schüttelfrost) können bei Patienten nach einer Umstellung von zuvor verschriebenen Opioid-Analgetika auf Fentanyl 1A Pharma oder nach abruptem Abbruch der Therapie auftreten (siehe Abschnitt 4.2). Sehr selten

wurde berichtet, dass es zu Entzugserscheinungen bei Neugeborenen kam, wenn die Mütter während der Schwangerschaft längerfristig Fentanyl 1A Pharma anwendeten (siehe Abschnitt 4.6).

Pädiatrische Patienten

Das Profil der unerwünschten Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen, die mit Fentanyl-Pflastern behandelt wurden, ähnelte dem bei Erwachsenen. Über die bei Anwendung von Opioiden zur Linderung von Schmerzen aufgrund schwerwiegender Erkrankungen zu erwartenden Risiken hinaus wurden bei den pädiatrischen Patienten keine Risiken festgestellt. Auch bei Kindern von 2 Jahren scheint es keine speziellen Risiken zu geben, wenn Fentanyl-Pflaster vorschriftsmäßig angewendet werden. In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten wurden als unerwünschte Ereignisse sehr häufig Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall und Juckreiz 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, z.B. Lethargie, Koma, Atemdepression mit Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Zyanose. Andere Symptome können Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie und Hypotonie sein. Anzeichen von akuter Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miosis, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom darstellt.

Behandlung

Eine Atemdepression erfordert sofortige Gegenmaßnahmen, einschließlich Entfernen des Pflasters und durch eine physische oder verbale Stimulation des Patienten, ihn zum Atmen anzuregen. Danach kann ein spezifischer Opioidantagonist, wie z.B. Naloxon, verabreicht werden, wobei die Atemdepression auf Grund der langsamen Fentanylelimination länger anhalten kann als die Wirkung des Opioidantagonisten. Das Intervall zwischen den i.v. verabreichten Dosen des Antagonisten sollte sorgfältig gewählt werden wegen der Möglichkeit einer Re-Narkotisierung nach Entfernen des Pflasters; eine wiederholte intravenöse Gabe oder eine kontinuierliche Naloxon-Infusion kann erforderlich werden. Die Aufhebung der narkotischen Wirkung kann zu plötzlich einsetzenden Schmerzen und Katecholaminfreisetzung führen.

Für Erwachsene wird eine Initialdosis von 0,4 – 2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös empfohlen. Bei Bedarf kann eine ähnliche 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 sollte sich nach der zuvor verabreichten Bolus-Injektion und dem individuellen Ansprechen des Patienten richten. 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 intramuskuläre Verabreichung wird länger anhalten als die intravenöse Verabreichung. Atemdepression aufgrund einer Überdosierung kann länger andauern als die Wirkung des Opioidantagonisten. Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten.

Eine Intensivbehandlung kann – abhängig vom klinischen Zustand des Patienten – notwendig sein. Auf normale Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsaufnahme ist zu achten.

Wenn es die klinische Situation erfordert, sollten die Atemwege frei gemacht und gehalten werden, eventuell mit einem Oropharyngealtubus oder Endotrachealtubus, und Sauerstoff sollte verabreicht und die Atmung entsprechend unterstützt oder kontrolliert werden. Eine adäquate Körpertemperatur und Flüssigkeitsaufnahme sollte aufrechterhalten werden.

Wenn eine schwere und anhaltende Hypotonie auftritt, sollte eine Hypovolämie in Betracht gezogen und mit einer geeigneten parenteralen Flüssigkeitstherapie behandelt werden.

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 zu einem minimalen analgetischen Effekt führen, schwanken zwischen 0,3 – 1,5 ng/ml; eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen ist bei Serumspiegeln über 2 ng/ml zu beobachten.
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 unterschiedlich.

Pädiatrische Population

Die Sicherheit von transdermalem Fentanyl wurde in drei open label Studien mit 293 pädiatrischen Patienten mit chronischen Schmerzen im Alter von 2 bis 18 Jahren bewertet, davon waren 66 Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren. In diesen Studien wurden 30 mg bis 45 mg orales Morphin durch ein Fentanyl 12 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster ersetzt. Initialdosen von 25 Mikrogramm/Stunde und höher wurden von 181 Patienten verwendet, die vorher tägliche Opioid-Dosen von mindestens 45 mg pro Dosis orales Morphin erhalten hatten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben von Fentanyl 1A Pharma wird Fentanyl kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch die Haut resorbiert. Aufgrund der Copolymer-Membran und der Diffusion des Fentanyls durch die Hautschichten bleibt die Freisetzungsrate relativ konstant.

Resorption

Nach der ersten Verabreichung von Fentanyl 1A Pharma steigen die Fentanyl-Serumspiegel allmählich an, erreichen normalerweise zwischen 12 und 24 Stunden ein gleich bleibendes Niveau und bleiben über den Rest des 72-stündigen Anwendungszeitraums relativ konstant. Die Fentanyl-Serumkonzentrationen, die erreicht werden, sind abhängig von der Größe es Transdermalpflasters. Bei der zweiten 72-stündigen Anwendung wird eine steady-state-Serumkonzentration erreicht und bleibt während weiterer Anwendungen mit einem Pflaster der gleichen Größe erhalten.

Verteilung

Die Plasmaprotein-Bindung von Fentanyl beträgt 84%.

Biotransformation

Fentanyl wird vorwiegend in der Leber vom Enzym CYP3A4 metabolisiert. Der Hauptmetabolit Norfentanyl ist inaktiv.

Elimination

Nach dem Abbruch der Therapie mit Fentanyl 1A Pharma nehmen die Fentanyl- Serumkonzentrationen allmählich ab – ungefähr um 50% in 13 – 22 Stunden bei Erwachsenen und in 22 – 25 Stunden bei Kindern. Die fortgesetzte Resorption von Fentanyl durch die Haut erklärt die langsamere Abnahme des Wirkstoffs aus dem Serum, als nach einer intravenösen Infusion.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Unter Berücksichtigung des Körpergewichts scheint die Clearance (l/h/kg) bei pädiatrischen Patienten 82% höher zu sein bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und 25% höher bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren, verglichen mit Kindern im Alter von 11 bis 16 Jahren, die wahrscheinlich die gleiche Clearance besitzen wie Erwachsene. Diese Ergebnisse wurden bei der Dosierungsempfehlung für pädiatrische Patienten berücksichtigt.
Bei älteren und geschwächten Patienten kann die Clearance verringert sein, was zu einer verlängerten Halbwertszeit von Fentanyl führt. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen könnte die Clearance von Fentanyl auf Grund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance verändert sein und somit zu erhöhten Serum-Konzentrationen führen.
Fentanyl 1A Pharma ist ein Transdermales Therapeutisches System (TTS), das folgendermaßen aufgebaut ist:
Der Wirkstoff Fentanyl ist in einem Arzneimittel-Reservoir, bestehend aus einer gelförmigen Zubereitung (auf Wasser-, Ethanol- sowie Hydroxyethylcellulosebasis) enthalten. Nach außen hin wird dieses Fentanyl-Reservoir durch eine Polyesterabdeckfolie begrenzt. Diese Abdeckfolie ist wasserdicht.
Auf der der Haut zugewandten Seite befindet sich die aus Ethylenvinylacetat-Copolymer bestehende Membran, die für die kontrollierte Abgabe des Wirkstoffes sorgt. Auf dieser befindet sich der Kontaktkleber (Silikon Adhäsivschicht) und die vor Gebrauch der Versiegelung dienende, abzuziehende Polyester-Folie.
Entsprechend der unterschiedlich großen Absorptionsfläche der 4 Systeme von 10, 20, 30 und 40 cm^2 bei identischem Fentanyl - Anteil von 1% werden etwa 25, 50, 75 oder 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde an die Haut freigegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen

erkennen.
Tier-Studien an Ratten haben eine reduzierte Fertilität, sowie eine erhöhte Mortalität der Föten gezeigt. Teratogene Effekte konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.
Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Komponenten des Wirkstoffreservoirs:
Ethanol 96%.
Hydroxyethylcellulose
gereinigtes Wasser
Laminat bestehend aus:
transparente fluoropolymerbeschichtete Schutzfolie
Kontaktkleber (Polysiloxan)
Membran (Ethylenvinylacetat-Copolymer)
Deckfolie:
Transparente Polyesterfolie mit Heißsiegellack aus Polyethylen/Ethylenvinylacetat beschichtet (wasserundurchlässig).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fentanyl 1A Pharma 25 Mikrogramm/h; 50 Mikrogramm/h; 75 Mikrogramm/h und 100 Mikrogramm/h-Depotpflaster werden in Packungen mit 5 transdermalen Pflastern, welche einzeln in Papier/PE/Aluminium/PE-Beuteln verpackt sind, verordnet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2 für Hinweise, wie das Pflaster anzubringen ist.
Größere Mengen an Fentanyl verbleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster. 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.
Nach dem Aufbringen oder Entfernen des Pflasters Hände waschen.

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–25643

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Dezember 2004 / 16. September 2011

10. Stand der Information

Jänner 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.