Fentanyl Actavis 25 Mikrogramm/h-transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes Pflaster setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes Pflaster mit 7,5 cm^2 enthält 4,125 mg Fentanyl.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster.
Jedes Pflaster: Transparentes farbloses Pflaster mit blauem Aufdruck auf der Trägerfolie „Fentanyl 25 µg/h“, „Fentanyl 50 µg/h“, „Fentanyl 75 µg/h“, „Fentanyl 100 µg/h“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dosierung

Erwachsene:

Das Arzneimittel ist indiziert bei schweren chronischen Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

Kinder:

Zur Langzeittherapie von schweren chronischen Schmerzen bei Kindern ab 2 Jahren, die bereits eine Opioid-Therapie erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 Störung

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

Patienten die erstmals mit Opioiden behandelt werden (Opioid-naive Patienten)

Klinische Erfahrungen mit Fentanyl Actavis bei Opioid-naiven Patienten sind begrenzt. Falls die Therapie mit Fentanyl Actavis bei Opioid-naiven Patienten als geeignet erachtet wird, wird empfohlen, die Behandlung zunächst mit niedrigen Dosen von kurz wirkenden Opioiden zu beginnen. Es sind Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h erhältlich, die zur Ersteinstellung verwendet werden sollten. 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 Actavis, je nach Ansprechen des Patienten und Bedarf an zusätzlichen Analgetika (siehe Abschnitt 4.4) zu erzielen.
Bei sehr alten oder schwachen Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfehlenswert eine Opioidbehandlung mit Fentanyl Actavis zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin begonnen werden und nach Feststellung der optimalen Dosierung Fentanyl Actavis verordnet werden.

Bei Opioid-toleranten Patienten

Die Initialdosis von Fentanyl Actavis richtet sich nach dem Analgetikabedarf während der letzten 24 Stunden.

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 entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt ermittelt werden:

a) unter Verwendung von Tabelle 1 Umstellung von oralem Morphin auf Fentanyl bei Patienten, bei denen eine konservative Berechnung der Opioid-Dosis erforderlich ist (Umstellungverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht 150:1).
b) unter Verwendung von Tabelle 2 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht 100:1)
c) unter Verwendung von Tabelle 3 bei pädiatrischen Patienten. Umstellung von oralem Morphin auf Fentanyl (Umstellungverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht 150:1)

Tabelle 1: Empfohlene Initialdosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten, bei denen eine konservative Berechnung der Opioid-Dosis erforderlich ist)

Orale 24-Stunden-Morphindosis, (mg/Tag)	*Transdermale Fentanyl-Dosis (Mikrogramm/h)*
< 90	25
90 - 134	37

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

Die vorangegangene analgetische Therapie sollte ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich ausgeschlichen werden, bis die analgetische Wirksamkeit vonFentanyl Actavis erreicht ist. Sowohl bei Opioid-naiven als auch bei Opioid-toleranten Patienten sollte die initiale Evaluierung der analgetischen Wirkung von Fentanyl Actavis nach 24-stündigem Tragen des Pflasters beurteilt werden, da die Fentanyl-Serumkonzentration bis zu diesem Zeitpunkt allmählich ansteigt.

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 analgetische Wirkung für jeden Patienten erreicht ist. Eine Dosisanpassung sollte, sofern erforderlich, in der Regel in Titrationsschritten von 25 µg/h bis zu 75 µg/h erfolgen. 25 Mikrogramm/h, 37 Mikrogramm/h, 50 Mikrogramm/h, 62 Mikrogramm/h und 75 Mikrogramm/h; eine zusätzliche Dosisanpassung sollte normalerweise in Schritten von 25 Mikrogramm/Stunde durchgeführt werden, wobei der zusätzliche Bedarf an Analgetika (orales Morphin 90 mg/Tag ≈ Fentanyl Actavis 25 Mikrogramm/Stunde) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Um die gewünschte Dosis zu erzielen, kann mehr als ein Fentanyl Actavis-Pflaster angewendet werden.

Für die Patienten können periodisch zusätzliche, schnell wirkende Analgetika erforderlich sein, um Schmerzdurchbrüche zu verhindern. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine Fentanyl Transdermalpflaster Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.

Über Entzugserscheinungen (siehe Abschnitt 4.8) 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.

Beendigung der Therapie

Falls ein Absetzen von Fentanyl Actavis erforderlich ist, sollte jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden niedrig dosiert begonnen und dann mit schrittweise ansteigender Dosis durchgeführt werden, weil nach Entfernen des Pflasters die Fentanyl-Serumkonzentration bei einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13

bis 25 Stunden allmählich abfällt. Als allgemeine Regel gilt, dass eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden muss, um Entzugssymptome (Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Angst und Muskeltremor) zu vermeiden.
Die Tabellen 1 und 2 dürfen nicht für die Umstellung von transdermalem Fentanyl auf eine Morphin-Therapie verwendet werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Daten aus Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl lassen darauf schließen, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten möglicherweise eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit haben sowie empfindlicher auf das Arzneimittel reagieren. In Studien mit Fentanyl Actavis bei älteren Patienten wurde gezeigt, dass der Unterschied in der Pharmakokinetik von Fentanyl zu der jüngerer Patienten nicht signifikant war, obwohl eine Tendenz zu höheren Serumkonzentrationen bestand. Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und, falls erforderlich, die Dosis reduziert werden.
Die Einleitung einer Behandlung mit Fentanyl Actavis wird bei sehr alten oder geschwächten Patienten aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit auf Opioidbehandlungen nicht empfohlen. In diesen Fällen ist es besser, die Behandlung mit geringen Dosierungen von schnellfreisetzendem Morphin zu beginnen und Fentanyl Actavis nach Bestimmung der optimalen Dosis zu verschreiben.

Pädiatrische Patienten

Jugendliche ab 16 Jahren: Siehe Dosierungen für Erwachsene.

Kinder im Alter von 2 bis 16 Jahren:

Fentanyl Actavis sollte nur Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis 16 Jahren) verabreicht werden, die bereits mindestens 30 mg orale Morphinäquivalente pro Tag erhalten. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen Opioiden auf Fentanyl Actavis siehe Tabelle 3 zur empfohlenen Dosis von Fentanyl Actavis basierend auf der täglichen oralen Morphindosis.

Tabelle 3: Empfohlene Initialdosis von transdermalem Fentanyl basierend auf der täglichen oralen Morphindosis (bei pädiatrischen Patienten[2])

Orale 24-Stunden-Morphindosis, (mg/Tag)	*Transdermale Fentanyl-Dosis (Mikrogramm/h)*
30 – 44	12
45 – 134	25

[1] In klinischen Prüfungen wurden diese täglichen oralen Morphindosierungen als Berechnungsgrundlage für die Umstellung auf transdermalem Fentanyl-Pflaster verwendet.
[2] Die Umstellung auf transdermale Fentanyl-Pflaster-Dosen von mehr als 25 Mikrogramm/h erfolgt bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf die gleiche Weise.

Von Kindern, die mehr als 90 mg orales Morphin pro Tag erhalten, liegen zurzeit nur in begrenztem Umfang Daten aus klinischen Prüfungen vor. In den Studien mit pädiatrischen Patienten wurde die erforderliche Fentanyldosis für die Verabreichung mittels transdermalem Pflaster konservativ berechnet: 30 mg bis 44 mg orales Morphin pro Tag bzw. die äquivalente Dosis eines anderen Opioids wurden durch ein Fentanyl Actavis 12 Mikrogramm/h Pflaster ersetzt. Dabei ist zu beachten, dass dieses Umrechnungsschema für Kinder nur für die Umstellung von oralem Morphin (bzw. dessen Äquivalent) auf Fentanyl Actavis-Pflaster gilt. Das Umrechnungsschema darf nicht für die Umstellung von Fentanyl Actavis auf andere Opioide verwendet werden, da es dabei zu Überdosierungen kommen kann.
Die analgetische Wirkung der ersten Dosis eines Fentanyl Actavis-Pflasters wird in den ersten 24 Stunden nicht optimal sein. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Fentanyl Actavis die gewohnte Dosis eines zuvor angewendeten Analgetikas erhalten. In den nachfolgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf entsprechend gegeben werden.
Da maximale Fentanylspiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht werden, wird empfohlen, Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentanyl Actavis oder Auftitrierung der Dosis mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, einschließlich möglicher Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Sollte die analgetische Wirkung von Fentanyl Actavis nicht ausreichen, muss zusätzlich Morphin oder ein anderes kurzwirksames Opioid verabreicht werden. Je nach Bedarf an zusätzlichen Analgetika und den Schmerzen des Kindes kann eine Dosiserhöhung erwogen werden.
Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12 Mikrogramm/h erfolgen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten sorgfältig beobachtet und die Dosis, falls erforderlich, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung.
Fentanyl Actavis sollte auf ein flaches, nicht irritiertes und unbestrahltes Hautareal am Oberkörper oder Oberarm aufgeklebt werden.

Anwendung bei Kindern:

Bei kleinen Kindern ist der obere Rücken die bevorzugte Stelle zur Anbringung des Pflasters, weil dadurch

das mögliche Entfernen des Pflasters durch das Kind verringert ist.
Es liegen keine pharmakokinetischen oder Sicherheitsdaten für andere Anwendungsstellen vor.

Alle Patienten:

Es sollte ein unbehaartes Hautareal ausgewählt werden. Falls dies nicht möglich ist, müssen die Haare an der Anwendungsstelle vor dem Aufkleben mit einer Schere (nicht mit einem Rasierer) entfernt werden. Falls die Stelle vor dem Aufkleben des Fentanyl Actavis Pflasters gereinigt werden muss, sollte dies mit Wasser erfolgen. Seifen, Öle, Lotionen oder andere Mittel, die die Haut reizen oder ihre Eigenschaften verändern könnten, sollten nicht verwendet werden. Die Haut muss vor dem Aufkleben des Pflasters vollkommen trocken sein. Prüfen Sie die Pflaster vor der Anwendung. Zerschnittene, zerteilte oder in irgendeiner Form beschädigte Pflaster dürfen nicht verwendet werden.
Um das Fentanyl Actavis-Pflaster aus dem Schutzbeutel zu entnehmen, wird dieser zuerst an der Kerbe (welche sich nahe der Spitze des Pfeils am Etikett des Beutels befindet) gefaltet und dann sorgfältig aufgerissen. Wenn Sie eine Schere zum Öffnen des Beutels verwenden, schneiden Sie diesen dicht an der versiegelten Kante entlang auf, damit nicht das Pflaster innen beschädigt wird.
Fentanyl Actavis wird sofort nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt. Eine Berührung der Klebefläche des Pflasters sollte vermieden werden. Nach dem Entfernen der beiden Teile der Abziehfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand für etwa 30 Sekunden fest auf die Applikationsstelle gedrückt, wobei sicherzustellen ist, dass das Pflaster vor allem an den Rändern vollständig mit der Haut Kontakt hat. Anschließend werden die Hände mit sauberem Wasser gewaschen.
Fentanyl Actavis wird über 72 Stunden kontinuierlich getragen. Anschließend wird nach Entfernen des alten Pflasters ein neues Pflaster auf ein anderes Hautareal aufgeklebt. Bevor auf dasselbe Hautareal ein neues Pflaster aufgeklebt wird, sollten mehrere Tage vergehen. Die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Da das Pflaster nach außen hin durch eine wasserdichte Trägerfolie geschützt wird, kann es auch beim Duschen getragen werden.
Gelegentlich kann eine zusätzliche Fixierung des Pflasters erforderlich sein.
Bei fortschreitender Dosiserhöhung kann die erforderliche Applikationsfläche so groß werden, dass keine weitere Steigerung mehr möglich ist.
Wenn nach dem Abziehen des Pflasters Rückstände auf der Haut verbleiben, können diese mit reichlich Seife und Wasser entfernt werden. Die Reinigung darf nicht mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese – bedingt durch die Pflasterwirkung – durch die Haut penetrieren könnten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dosistitration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist.
- Schwere Störungen des zentralen Nervensystems.
- Schwere Atemdepression

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit schweren Nebenwirkungen sollen nach entfernen des transdermalen Pflasters noch mindestens 24 Stunden oder – je nach klinischen Symptomen – auch länger überwacht werden, da die Serumkonzentrationen von Fentanyl nur allmählich absinken und nach 17 Stunden (Bereich: 13 bis 22 Stunden) um etwa 50% zurückgegangen sind.

Kinder und Jugendliche:

Fentanyl Actavis ist vor und nach der Anwendung für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Das Arzneimittel sollte nur im Zusammenhang mit einer integrierten Schmerztherapie angewendet werden, in der der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.
Die Behandlung mit Fentanyl Actavis sollte nur von einem erfahrenen Arzt eingeleitet werden, der mit der Pharmakokinetik der Fentanyl-Transdermalpflaster sowie mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut ist. Bei Einleitung einer Therapie bei Opioid-naiven Patienten besteht schon bei der geringsten Dosis Fentanyl Actavis die Gefahr einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation.
Bei chronischen nicht-tumorbedingten 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 Actavis zu verordnen.
Das Pflaster darf nicht zerschnitten werden. Ein Pflaster, das zerschnitten, zerteilt oder in irgendeiner Form beschädigt wurde, darf nicht verwendet werden, da keine Daten zur Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit solcher zerteilten Pflaster vorliegen. Falls höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, sollte die Opioidbehandlung neu bewertet werden.

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 bei allen potenten Opioiden können einige Patienten unter Fentanyl Actavis eine erhebliche Atemdepression erfahren. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen von Fentanyl Actavis noch bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression steigt mit der Fentanyl-Dosis (siehe Abschnitt 4.9 unter Überdosierungen, betreffend Atemdepression). ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (siehe Abschnitt 4.5).
Bei Patienten mit bestehender Atemdepression darf Fentanyl nur vorsichtig und in niedriger Dosis angewendet werden.

Chronische Lungenerkrankungen

Fentanyl Actavis kann bei Patienten mit chronisch obstruktiven oder anderen Lungenerkrankungen häufiger schwere Nebenwirkungen verursachen. Bei solchen Patienten können Opioide eine Atemdepression bewirken und den Atmungswiderstand erhöhen.

Arzneimittelabhängigkeit und Missbrauchpotential

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.
Eine iatrogen induzierte Abhängigkeit in Folge der Opioidanwendung ist selten. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogenabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch besteht bei der Opioidbehandlung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Sucht oder eines Missbrauchs. Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Opioidabusus können dennoch angemessen mit Opioidformulierungen mit veränderter Freisetzung behandelt werden; diese Patienten bedürfen dann einer entsprechenden Überwachung auf Anzeichen eines Abusus/Missbrauchs oder einer Abhängigkeit. Der Fentanyl-Missbrauch ist vergleichbar mit dem anderer Opioid-Agonisten. Ein Fentanyl Actavis-Abusus bzw. -Missbrauch kann zu Überdosierungen und/oder Tod führen.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl Actavis sollte bei Patienten, die insbesondere anfällig für intrakranielle Effekte einer CO_2-Retention sein können, wie solche mit evidentem erhöhten intrakraniellem Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht angewendet werden. Fentanyl Actavis sollte bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und sollte daher bei Patienten mit Bradyarrhythmien mit Vorsicht angewendet werden.
Opioide können Hypotonie, insbesondere bei akut hypovolämischen Patienten, verursachen. Eine zugrundliegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte vor Beginn einer Behandlung mit transdermalem Fentanyl-Pflaster korrigiert werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, kann dessen Elimination bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sein. Wird Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Fentanyl transdermales Pflaster verordnet, müssen sie sorgfältig auf Anzeichen für eine Fentanyl-Toxizität überwacht werden; gegebenenfalls ist die Dosis des Fentanyl transdermalen Pflasters zu reduzieren (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. Daten von Patienten mit Nierenversagen, die mit intravenösem Fentanyl behandelt wurden, legen nahe, dass das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch Dialyse verändert werden kann. Dies könnte die Serumkonzentrationen beeinflussen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten, wenn sie mit transdermalem Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis gegebenenfalls reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeanwendung

Ein pharmakokinetisches Modell lässt darauf schließen, dass die Serumkonzentration von Fentanyl um etwa ein Drittel bei Erhöhung der Hauttemperatur auf 40 °C ansteigen kann. Patients mit Fieber müssen daher genau auf Anzeichen für opioide Nebenwirkungen hin beobachtet werden; gegebenenfalls ist die Dosis des Fentanyl transdermalen Pflasters anzupassen. Es besteht ein Potential für eine temperaturabhängige Zunahme der Fentanyl-Freisetzung aus dem Pflaster, die zu Überdosierung und zum Tod führen kann. Eine klinisch pharmakologische Studie an gesunden Probanden zeigte, dass eine Wärmeanwendung über dem Fentanyl transdermalen Pflaster im Mittel zu einem Anstieg der AUC-Werte um 120% und der Werte von C_{max} um 61% führte.
Allen Patienten ist daher anzuraten, das Aussetzen der Applikationsstelle des Fentanyl transdermalen Pflasters der direkten externen Hitze von z.B. elektrischen Wärmekissen, und -decken, warmen Wasserbetten, Wärmelampen, Solarien oder intensiven Sonnenbädern, Wärmeflaschen, ausgedehnten heißen Bädern, Saunen und heißen Whirlpools zu vermeiden.

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)

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern:

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl transdermalem Pflaster mit Inhibitoren des Cytochromsystems P450 3A4 (CYP3A4) (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu einer Erhöhung der Fentanylplasmakonzentrationen führen, die in der Folge zu einer Zunahme bzw. Verlängerung sowohl der therapeutischen als auch der unerwünschten Wirkungen führen und eine schwere Atemdepression verursachen kann. In solchen Fällen sind besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl mit CYP3A4-Inhibitoren wird daher nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird sorgfältig überwacht. Patienten, inbesondere die, die Fentanyl transdermales Pflaster und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten auf Anzeichen für eine Atemdepression überwacht werden. Falls erforderlich, sind Dosisanpassungen vorzunehmen.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

Die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann bei gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie Arzneimitteln, welche den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (einschließlich Monoaminooxidasehemmern [MAOH]), auftreten. Dies kann im Rahmen der empfohlenen Dosierung auftreten.

Das Serotonin-Syndrom kann Bewusstseinsänderungen (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, instabilen Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Veränderungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörung, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Nausea, Erbrechen, Diarrhö) beinhalten.

Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, ist die Behandlung mit Fentanyl abzubrechen.

Ältere Patienten

Daten aus Studien mit intravenösem Fentanyl lassen darauf schließen, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten möglicherweise eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit haben sowie empfindlicher auf das Arzneimittel reagieren. Studien mit transdermalem Fentanyl Pflaster bei älteren Patienten zeigten jedoch eine Pharmakokinetik von Fentanyl, die nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen zu einem Anstieg tendierten. Wird älteren oder kachektischen Patienten Fentanyl transdermales Pflaster verordnet, müssen sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht werden. Falls erforderlich ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Fentanyl transdermales Pflaster darf nicht bei Opioid-naiven pädiatrischen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht unabhängig von der Dosis des Fentanyl transdermalen Pflasters die Gefahr für eine schwere und lebensbedrohliche Hypoventilation.

Fentanyl transdermales Pflaster wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Fentanyl transdermales Pflaster darf nur bei Opioid-toleranten Kindern ab 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Fentanyl transdermales Pflaster darf bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Lassen Sie zum Schutz vor versehentlicher Einnahme von Kindern bei der Wahl der Applikationsstelle von Fentanyl Actavis Vorsicht walten (siehe Abschnitt 6.6) und kontrollieren Sie das Anhaften des Pflasters sorgfältig.

Stillzeit

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

Patienten mit Myasthenia gravis

Es können nicht-epileptische (myo)klonische Reaktionen auftreten.

Bei der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis ist Vorsicht geboten.

Gleichzeitige Anwendung gemischter Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten, Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin sollte im Allgemeinen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gastrointestinaltrakt

Opioide erhöhen den Tonus und vermindern die propulsive Peristaltik der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. Die daraus resultierende verlängerte gastrointestinale Passagezeit kann für die Obstipationswirkung von Fentanyl verantwortlich sein. Die Patienten sollen über Maßnahmen zur Verhinderung der Obstipation aufgeklärt werden, und in manchen Situationen ist die prophylaktische Anwendung von Laxantien in Betracht zu ziehen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation angebracht. Wenn ein paralytischer Ileus vorliegt oder vermutet wird, muss die Anwendung von Fentanyl Actavis beendet werden.

MRT-Untersuchungen
Das transdermale Fentanyl-Pflaster enthält Metall. Bevor eine MRT-Untersuchung durchgeführt wird, muss das Pflaster entfernt werden, da es sich während der MRT-Aufnahme aufheizen und zu Verbrennungen der Haut in unmittelbarer Nähe des Pflasters führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Substanzen, einschließlich Opioide, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, skelettaler Muskelrelaxantien, sedierender Antihistaminika und alkoholischer Getränke können eine additive dämpfende Wirkung hervorrufen und zu Hypoventilation, Hypotonie sowie erheblicher Sedierung, Koma oder Tod führen. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung eines dieser Arzneimittel mit Fentanyl Actavis besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten.
Fentanyl, ein Arzneistoff mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv, hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.
Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl mit Inhibitoren des Cytochromsystems P450 3A4 (CYP3A4) (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu einer Erhöhung der Fentanylplasmakonzentrationen führen, die in der Folge zu einer Zunahme bzw. Verlängerung sowohl der therapeutischen als auch der unerwünschten Wirkungen führen und eine schwere Atemdepression verursachen können. In solchen Fällen sind besondere Vorsicht und eine Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und transdermalem Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird sorgfältig überwacht (siehe auch Abschnitt 4.4).
Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, hatte bei einer oral verabreichten Dosis von 200 mg/Tag über 4 Tage keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Fentanyl. Bei einzelnen Probanden wurden jedoch erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen.
Die orale Einnahme von Ritonavir (einem der potentesten CYP3A4-Inhibitoren) verringerte die Clearance von intravenös verabreichtem Fentanyl auf ein Drittel und verdoppelte die Halbwertszeit.
Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) kann zu einem Abfall der Plasmaspiegelkonzentrationen von Fentanyl und zu einer Verminderung der therapeutischen Wirkung führen. Dies kann eine Dosisanpassung des transdermalen Fentanyls notwendig machen. Nach dem Ende der Behandlung mit einem CYP3A4- Induktor nimmt die Wirkung des Induktors allmählich ab und kann zu einer Plasmakonzentrationserhöhung von Fentanyl führen, die sowohl die therapeutischen Wirkungen als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und eine schwere Atemdepression verursachen kann. In dieser Situation ist gegebenenfalls eine sorgfältige Patientenüberwachung und Dosisanpassung erforderlich.

Serotonerge Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit einem serotonergen Wirkstoff, wie z. B. einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminooxidasehemmer (MAOH), kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohlichen Zustands, erhöhen.

Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)
Fentanyl Actavis wird zur Anwendung bei Patienten, die einer gleichzeitigen Behandlung mit MAO-Hemmern bedürfen, nicht empfohlen. Schwere und unvorhersehbare Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern einschließlich einer Potenzierung der Opiat-Wirkungen oder der serotoninergen Effekte wurden berichtet. MAO-Hemmer können laut Berichten die Wirkung von narkotischen Analgetika, besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz, verstärken. Daher darf Fentanyl innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung gemischter Agonisten/Antagonisten
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren mit relativ geringer intrinsischer Aktivität und antagonisieren deshalb teilweise den analgetischen Effekt von Fentanyl, wodurch sie Entzugssymptomen bei Opioidabhängigen Patienten hervorrufen können (siehe auch Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten sollte vermieden werden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Zur Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt; es wurde jedoch festgestellt, dass Fentanyl als i.v. Anästhetikum beim Menschen in der Frühschwangerschaft die Plazentaschranke passiert. Bei Neugeborenen, deren Mütter Fentanyl in der Schwangerschaft längerfristig angewendet haben, wurden Entzugssymptome nach der Geburt beschrieben. Deshalb sollte Fentanyl während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.
Die Anwendung von Fentanyl während der Wehen und der Entbindung (einschließlich Kaiserschnittentbin-

dung) wird nicht empfohlen, da das Arzneimittel nicht zur Behandlung akuter oder postoperativer Schmerzen angewendet werden sollte und da Fentanyl die Plazentaschranke passieren und zur Atemdepression beim Fetus oder Neugeborenen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit:

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

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

Fentanyl Actavis hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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. 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 wurde bei 1854 Patienten in 11 klinischen Studien (doppelblind [Placebo oder aktive Kontrolle] und/oder offen [ohne Placebo oder ohne aktive Kontrolle] mit Fentanyl zur Behandlung chronisch maligner oder nicht-maligner Schmerzen untersucht. Die Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens 1 Dosis Fentanyl erhielten. Gemäß gepoolter Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien sind die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wie folgt (mit Inzidenz%): Nausea (35,7%), Erbrechen (23,2%), Obstipation (23,1%), Somnolenz (15,0%), Schwindel (13,1%) und Kopfschmerzen (11,8%).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Fentanyl in diesen Studien berichtet wurden, einschließlich der oben erwähnten, sowie die aus der Erfahrung nach Markteinführung, werden nachfolgend aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					
	Überempfindlichkeit			Anaphylaxie/ anaphylaktische Reaktion	Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Reaktionen Anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen					
	Insomnie Depression Angst Verwirrtheit Halluzination Sedierung Nervosität Appetitverlust	Agitiertheit Desorientierung euphorische Stimmung Amnesie		Wahnvorstellungen Erregtheit Verwirrtheit	
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel Kopfschmerzen Somnolenz	Tremor Parästhesien	Hypoästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand-mal-Anfälle) Amnesie Sprachstörungen		Ataxie	
Augenerkrankungen					
			Pupillenver-	Amblyopie	

			engung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
	Vertigo				
Herzerkrankungen					
	Palpitationen Tachykardie	Bradykardie Zyanose	Arrhythmien		
Gefäßerkrankungen					
	Hypertonie	Hypotonie	Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Dyspnö	Atemdepression Atemnot	Atemstillstand Hypoventilation		Bradypnö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Nausea Erbrechen Obstipation	Diarrhoe Mundtrockenheit abdominale Schmerzen Oberbauch-schmerzen Dyspepsie Xerostomie	Ileus	Subileus Schluckauf	Schmerzhafte Flatulenz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Hautreaktionen an der Anwen-dungsstelle Vermehrtes Schwitzen Pruritus Ausschlag Erythem	Ekzem, Allergi-sche Dermatitis Hauterkrankung Dermatitis Kontaktdermatitis Exantheme Ausschlag Erythem und Pruritus ver-schwinden in der Regel innerhalb eines Tages nach Entfernung des Pflasters			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	Muskelspasmen	Muskel-zuckungen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	Harnretention			Cystalgie Oligurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
		Erektile Dysfunk-tion sexuelle Dysfunk-tion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Müdigkeit Periphere Ödeme Asthenie Malaise Frieren	Reaktion an der Anwendungsstel-le Grippaler Infekt Wechselnde Kör-pertemperatur Überempfindlich-keit an der An-wendungsstelle Arzneimittelent-zugssyndrom	Hautentzündung Ekzem an der Anwendungsstel-le		

Andere Nebenwirkungen:
Wie mit anderen Opioid-Analgetika können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit bei wiederholter Anwendung von Fentanyl Actavis entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Opioid-Entzugssymptome (wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Angst und Frösteln) können bei einigen Patienten auftreten, wenn sie von ihrem vorherigen Opioid-Analgetikum auf Fentanyl Actavis umgestellt werden oder wenn die Behandlung abrupt beendet wird (siehe Abschnitt 4.2).Es liegen sehr seltene Berichte über Entzugssymptome bei Neugeborenen vor, wenn deren Mütter Fentanyl Actavis über lange Zeit in der Schwangerschaft angewendet haben (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die mit Fentanyl Actavis behandelt wurden, ähnelte dem von Erwachsenen. In der pädiatrischen Population wurde, abgesehen von dem bei der Anwendung von Opioiden zur Schmerzlinderung im Zusammenhang mit einer schwerwiegenden Erkrankung erwartetem Risiko, kein weiteres erkennbar, und es scheint bei ordnungsgemäßer Anwendung kein pädiatrisch-spezifisches Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Fentanyl Actavis bei Kindern von 2 Jahren zu geben. Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen in pädiatrischen klinischen Prüfungen waren Fieber, Erbrechen und Nausea.

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Manifestationen einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, wobei die schwerwiegendsten Auswirkungen Atemdepression mit Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Cyanose, Lethargie und Koma sind. Weitere mögliche Symptome sind Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie oder Hypotonie. Anzeichen einer Intoxikation sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miosis, Krampfanfälle und Atemdepression, wobei letzteres das Hauptsymptom darstellt.

Behandlung

Bei einer Atemdepression sind sofort Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Wichtig sind unter anderem das Entfernen des Pflasters und eine physische oder verbale Stimulation des Patienten. Anschließend kann ein spezifischer Opioid-Antagonist, wie z.B. Naloxon, verabreicht werden.

Für Erwachsene wird eine Initialdosis von 0,4 – 2 mg Naloxonhydrochlorid i.v. 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 9 mg/ml (0,9%) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) verabreicht werden. Die Infusionsrate richtet sich nach der zuvor als Bolus-Injektion verabreichten Menge und dem individuellen Ansprechen des Patienten. Ist eine intravenöse Verabreichung nicht möglich, kann Naloxonhydrochlorid auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion erfolgt der Wirkungseintritt langsamer als nach intravenöser Gabe und die Wirkung einer intramuskulären Injektion bleibt länger erhalten als die der intravenösen Injektion.

Die Atemdepression nach einer Überdosierung kann die Wirkung eines als Gegenmaßnahme verabreichten Opioid-Antagonisten überdauern. Die Abstände zwischen intravenös verabreichten Dosen des Antagonisten müssen daher sorgfältig gewählt werden, weil die Möglichkeit einer Renarkotisierung auch nach dem Entfernen des Pflasters besteht; die wiederholte Gabe bzw. eine kontinuierliche Infusion von Naloxan, je nach Zustand des Patienten, kann erforderlich sein. Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten.

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. Eine adäquate Körpertemperatur und Flüssigkeitszufuhr sind zu erhalten.

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 nicht mit Opioiden vorbehandelten Patienten einen minimalen analgetischen Effekt bewirken, liegen zwischen 0,3 – 1,5 ng/ml; eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen ist bei Serumspiegeln über 2 ng/ml zu beobachten.

Sowohl die minimale Wirkkonzentration als auch die Fentanyl-Konzentration, die zu Nebenwirkungen führt, steigen mit zunehmender Toleranzentwicklung an. Die Tendenz zur Toleranzentwicklung ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit des transdermalen Fentanyl-Pflasters wurde in drei offenen Studien mit 293 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit chronischen Schmerzen untersucht, von ihnen waren 66 im Alter zwischen 2 bis 6 Jahren. In diesen Studien wurden 30 bis 45 mg orales Morphin täglich durch ein transdermales Fentanyl-Pflaster 12 Mikrogramm/h ersetzt. Initialdosen von 25 Mikrogramm/h und höher wurden bei 181 Patienten angewendet, die zuvor bereits tägliche Opioid-Dosen von mindestens 45 mg je Einzeldosis orales Morphin erhalten hatten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben von Fentanyl Actavis wird Fentanyl über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich durch die Haut resorbiert. Die Polymer-Matrix sowie die Charakteristika der Fentanyl-Diffusion durch die Hautschichten bewirken eine relativ konstante Freisetzungsrate.

Resorption

Nach der ersten Anwendung von Fentanyl Actavis steigt der Fentanyl-Serumspiegel allmählich an, erreicht normalerweise zwischen 12 und 24 Stunden ein gleichbleibendes Niveau und bleibt für den Rest des 72-stündigen Anwendungszeitraums relativ konstant. Die erreichbare Fentanyl-Serumkonzentration ist abhängig von der Größe des Transdermalpflasters. Bei der zweiten 72-stündigen Anwendung wird eine Steady-State-Serumkonzentration erreicht und bei nachfolgenden Applikationen von Pflaster der gleichen Größe erhalten.

Verteilung

Die Plasmaprotein-Bindung von Fentanyl beträgt 84%.

Metabolismus

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

Elimination

Nach dem Abbruch der Therapie mit Fentanyl-Transdermalpflastern fällt die Fentanyl-Serumkonzentration allmählich ab. Der Spiegel nimmt bei Erwachsenen in 13 - 22 Stunden und bei Kindern in 22 - 25 Stunden um ungefähr 50% ab. Die im Vergleich zur i.v. Infusion langsamere Abnahme des Serumspiegels erklärt sich durch die fortgesetzte Resorption von Fentanyl aus der Haut.

Fentanyl wird zu rund 75% über den Urin ausgeschieden, und zwar größtenteils in Form von Metaboliten. Weniger als 10% werden unverändert im Urin gefunden. Ungefähr 9% der Dosis werden, hauptsächlich in Form von Metaboliten, in den Fäzes gefunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Die an das Körpergewicht angepasste Clearance (l/Stunde/ kg) bei pädiatrischen Patienten scheint bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren um 82% und bei Kindern zwischen 6 und 10 Jahren um 25% höher zu liegen als bei Kindern im Alter zwischen 11 und 16 Jahren, bei denen eine Clearance wie bei Erwachsenen wahrscheinlich ist. Diese Ergebnisse müssen berücksichtigt werden, wenn die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten bestimmt werden.

Bei älteren und geschwächten Patienten kann die Fentanyl-Clearance verringert sein, sodass sich die Halbwertszeit verlängert. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen kann die Fentanyl-Clearance aufgrund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance beeinträchtigt sein, so dass bei diesen Patienten die Serumkonzentrationen unter Umständen erhöht sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Tierexperimentelle Untersuchungen in Ratten zeigten eine eingeschränkte Fertilität sowie eine erhöhte fetale Mortalität. Teratogene Effekte wurden jedoch nicht nachgewiesen.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potenzial wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht (Matrix)

Polyacrylat Klebeschicht

Trägerfolie

Polypropylenfolie,
Blaue Drucktinte

Abziehfolie

Polyethylenterephthalatfolie (silikonisiert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Die Transdermalpflaster sind einzeln in Beutel verpackt. Die Verbundfolie besteht von außen nach innen aus beschichtetem Kraftpapier, Low-Density-Polyethylen-Folie, Aluminiumfolie und Surlyn
Die Packungen enthalten 3, 4, 5, 8, 10, 16 oder 20 transdermale Pflaster.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Auch nach der Anwendung enthält das Transdermalpflaster noch größere Mengen Fentanyl. Zur Entsorgung soll das benutzte Pflaster mit den Klebeflächen aneinandergeklebt werden und in die Apotheke gebracht sowie für Kinder unzugänglich verworfen werden. Nicht benutzte Pflaster sind in das Krankenhaus bzw. in die Apotheke zurückzubringen.

Beseitigung des Pflasters

Benutzte Pflaster können noch Reste des Wirkstoffs enthalten. Nach Entfernen des Pflasters müssen diese daher, mit den Klebeseiten nach innen, fest gefaltet werden, sodass die Verklebung nicht nach außen zeigt, und gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage sicher und für Kinder unzugänglich verworfen werden.

7. Inhaber der Zulassung
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer
1–27852

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
26. November 2008 / 29. November 2010

10. Stand der Information
November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.