Fentanyl STADA 12 Mikrogramm/h transdermales Matrixpflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 transdermales Matrixpflaster mit 3,75 cm^2 Freisetzungsfläche enthält 2,063 mg Fentanyl mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

transdermales Pflaster

Fentanyl STADA 12 Mikrogramm/h transdermales Matrixpflaster
Transparentes, farbloses Pflaster mit blauem Aufdruck: Fentanyl 12 µg/h

Fentanyl STADA 25 Mikrogramm/h transdermales Matrixpflaster
Transparentes, farbloses Pflaster mit dem Aufdruck: Fentanyl 25 µg/h

Fentanyl STADA 50 Mikrogramm/h transdermales Matrixpflaster
Transparentes, farbloses Pflaster mit dem Aufdruck: Fentanyl 50 µg/h

Fentanyl STADA 75 Mikrogramm/h transdermales Matrixpflaster
Transparentes, farbloses Pflaster mit dem Aufdruck: Fentanyl 75 µg/h

Fentanyl STADA 100 Mikrogramm/h transdermales Matrixpflaster
Transparentes, farbloses Pflaster mit dem Aufdruck: Fentanyl 100 µg/h

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:
Schwere chronische Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

Kinder:
Schwere chronische Schmerzen, die einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen, bei Kindern ab 2 Jahren, die eine Opioidtherapie benötigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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 seiner Störung.

Die erforderliche Fentanyl-Dosierung wird individuell angepasst und muss regelmäßig nach jeder Verabreichung überprüft werden.

Patienten die erstmals mit Opioiden behandelt werden (Opioid-naive Patienten)
Die klinischen Erfahrungen mit Fentanyl bei Opioid-naiven Patienten sind begrenzt. Falls die Therapie mit Fentanyl bei Opioid-naiven Patienten als geeignet angesehen wird, wird empfohlen, die Behandlung zunächst mit niedrigen Dosen von kurz wirkenden Opioiden zu beginnen und erst dann die Patienten auf Fentanyl umzustellen. Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h stehen zur Verfügung und sollten zur Ersteinstellung verwendet werden. Die Patienten können dann auf Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm/h umgestellt werden. Die Dosis kann anschließend in Schritten von 12 oder 25 Mikrogramm/h erhöht oder reduziert werden, bis die niedrigste geeignete Dosis von Fentanyl erreicht ist, die vom Ansprechen und dem zusätzlichen Bedarf an Analgetika abhängig ist (siehe auch Abschnitt 4.4).
Bei älteren oder schwachen Opioid-naiven Patienten wird aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfohlen eine Opioidbehandlung mit Fentanyl zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin begonnen werden und nach Bestimmung der optimalen Dosierung Fentanyl verordnet werden.

Opioid-tolerante Patienten
Die Initialdosis von Fentanyl sollte auf dem Bedarf an Opioid-Analgetika während der letzten 24 Stunden basieren.

Umstellung von anderen Opioiden
Bei der Umstellung der Therapie von oralen oder parenteralen Opioiden auf eine transdermale Fentanyl-Behandlung sollte die Initialdosis wie folgt ermittelt 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 umgerechnet 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: Umrechnung der äquivalenten analgetischen Wirksamkeit

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

	Dosis (mg) mit äquivalenter schmerzstillender Wirkung	
Wirkstoff	***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

Tabelle 2: Empfohlene Dosis von transdermalem Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis[1]

Orale 24 h-Morphin-Dosis (mg/day)	**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
Für pädiatrische Patienten[2]	
30-44	12
45-134	25

1 In klinischen Studien wurden diese Dosierungsbereiche der täglichen oralen Morphingabe als Grundlage für die Umrechnung in transdermale Fentanyl-Pflaster benutzt.

2 Die Umstellung auf transdermalen Fentanyl-Pflaster in höheren Dosierungen als 25 Mikrogramm/h ist für Erwachsene und pädiatrische Patienten 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 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 mit Fentanyl erreicht ist. Sowohl bei Opio-

id-naiven als auch bei Opioid-toleranten Patienten sollte die initiale Evaluierung der analgetischen Wirkung von Fentanyl erst durchgeführt werden, nachdem das Pflaster 24 Stunden getragen wurde, da die Fentanyl-Serumkonzentration bis zu diesem Zeitpunkt graduell 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 von 48-72 Stunden nach der Applikation deutlich nachlässt, kann es notwendig sein, das transdermale Fentanyl-Pflaster schon nach 48 Stunden zu wechseln.

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 erforderliche Dosisanpassung sollte normalerweise in folgenden Titrationsschritten von 25 Mikrogramm/h bis 75 Mikrogramm/h erfolgen: 25 Mikrogramm/h, 37 Mikrogramm/h, 50 Mikrogramm/h, 62 Mikrogramm/h und 75 Mikrogramm/h; anschließend sollten Dosisanpassungen normalerweise in 25 Mikrogramm/h-Schritten durchgeführt werden, wobei der zusätzliche Analgetikabedarf (90 mg/Tag orales Morphin ≈ transdermales Fentanyl-Pflaster 25 Mikrogramm/h) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Um die gewünschte Dosis zu erreichen, kann mehr als ein Fentanyl Matrixpflaster verwendet werden.

Zur Behandlung von Schmerzdurchbrüchen benötigen die Patienten möglicherweise periodisch zusätzliche Dosen eines kurz wirkenden Analgetikums. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung oder sollten in Betracht gezogen werden, wenn die Dosis von transdermalem Fentanyl 300 Mikrogramm/h überschreitet.

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.

Opioid-Entzugserscheinungen sind auch bei einigen Patienten nach einer Umstellung von transdermalem Fentanyl auf andere Opioide oder Dosisanpassung möglich.

Beendigung der Therapie

Wenn ein Absetzen des Fentanyl-Pflasters notwendig ist, sollte jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden schrittweise erfolgen, d.h. mit einer niedrigen Dosis beginnen, die langsam erhöht wird, da die Fentanyl-Serumkonzentrationen nach Entfernen des Pflasters schrittweise mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13-25 Stunden abfallen. Als allgemeine Regel gilt, dass eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden muss, um Entzugserscheinungen zu vermeiden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Daten aus Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl lassen darauf schließen, dass ältere Patienten möglicherweise eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen sowie empfindlicher auf das Arzneimittel reagieren als jüngere Patienten. In Studien mit Fentanyl-Pflastern bei älteren Patienten wurde nachgewiesen, dass die Pharmakokinetik von Fentanyl nicht signifikant von der bei jüngeren Patienten abwich, obwohl eine Tendenz zu höheren Serumkonzentrationen bestand. Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis, falls erforderlich, reduziert werden.

Bei sehr betagten oder schwachen Patienten wird aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfohlen, eine Behandlung mit Fentanyl zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnell freisetzendem Morphin begonnen werden und nach Bestimmung der optimalen Dosierung Fentanyl verordnet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten sorgfältig beobachtet und, wenn nötig, sollte die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

Kinder ab 16 Jahren:

Siehe Dosierung für Erwachsene.

Kinder im Alter von 2 bis 16 Jahren:

Transdermales Fentanyl soll 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 transdermales Fentanyl: siehe Tabelle 2: Empfohlene Dosis von Fentanyl-Pflastern, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis.

Von Kinder, die mehr als 90 mg orales Morphinäquivalent pro Tag erhielten, liegen bislang nur begrenzt Daten aus klinischen Studien vor. In diesen pädiatrischen Studien wurde die benötigte Wirkstoffstärke des transdermalen Fentanyl-Pflasters konservativ berechnet: 30-44 mg orales Morphin pro Tag bzw. die äquivalente Opioiddosis wurden durch 1 Fentanyl-Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12 Mikrogramm/h ersetzt. Dabei ist zu beachten, dass dieses Umrechnungsschema für Kinder nur für die Umstellung von oralem Morphin (bzw. dessen Äquivalent) auf Fentanyl-Pflaster gilt. Das Umrechnungsschema darf nicht bei der Umstellung von transdermalem Fentanyl auf andere Opioide verwendet werden, da es dabei zu einer Überdosie-

rung kommen kann.
Die analgetische Wirkung der ersten Fentanyl-Pflaster-Dosis ist in den ersten 24 Stunden nicht optimal. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf transdermales Fentanyl die gewohnte Dosis der vorher angewendeten Analgetika erhalten. In den darauf folgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf angepasst werden.
Da dieser maximale Fentanyl-Spiegel 12-24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht wird, wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentanyl oder nach jeder Dosiserhöhung mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, z.B. Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).
Dosistitration und Erhaltungstherapie
Wenn die analgetische Wirkung von Fentanyl nicht ausreicht, sollte zusätzlich Morphin oder ein anderes kurz wirksames Opioid verabreicht werden. In Abhängigkeit von dem zusätzlichen Analgetikabedarf und dem Schmerzstatus des Kindes kann entschieden werden, die Dosis zu erhöhen. Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12 Mikrogramm/h erfolgen.
Art und Dauer der Anwendung
Zur transdermalen Anwendung.
Fentanyl Matrixpflaster wird auf nicht gereizte und nicht bestrahlte Haut einer glatten Oberfläche des Rumpfes oder Oberarms aufgeklebt.
Pädiatrische Patienten
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 Stellen zur Anbringung des Pflasters liegen keine Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik vor.
Alle Patienten:
Für die Applikation sollte ein unbehaartes Hautareal ausgewählt werden. Falls dies nicht möglich ist, müssen die Haare an der Applikationsstelle vor der Applikation mit einer Schere (nicht mit einem Rasierer) entfernt werden. Falls die Stelle für die Applikation des Fentanyl-Pflasters vor dem Aufkleben des Pflasters gereinigt werden muss, sollte dies mit Wasser erfolgen. Seifen, Öle, Lotionen oder andere Mittel, die die Haut reizen oder ihre Eigenschaften verändern könnten, dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor dem Aufkleben des Pflasters vollkommen trocken sein. Die Pflaster sollten vor der Anwendung kontrolliert werden. Zerschnittene, geteilte oder in irgendeiner Weise beschädigte Pflaster sollen nicht verwendet werden.
Das Fentanyl-Pflaster wird sofort nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt. Eine Berührung der Klebefläche des Pflasters ist zu vermeiden. 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, um sicherzugehen, dass das Pflaster vor allem an den Rändern vollständig mit der Haut Kontakt hat. Anschließend werden die Hände mit sauberem Wasser gewaschen.
Da das Pflaster nach außen hin durch eine wasserdichte Trägerfolie geschützt wird, kann es auch beim Duschen getragen werden. Manchmal kann eine zusätzliche Fixierung des Pflasters erforderlich sein.
Das Fentanyl-Pflaster sollte 72 Stunden lang ohne Unterbrechung getragen werden. Anschließend sollte nach Entfernen des transdermalen Pflasters ein neues Pflaster auf eine andere Hautstelle aufgeklebt werden. Vor dem Aufkleben eines neuen Pflasters auf dasselbe Hautareal sollten mehrere Tage vergehen.
Die Notwendigkeit einer Fortführung der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, bei denen schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollten nach Entfernen des Fentanyl Pflasters mindestens 24 Stunden oder länger überwacht werden, je nach klinischer Symptomatik, da die Fentanyl- Serumkonzentrationen schrittweise abfallen und erst 17 (Bereich 13-22) Stunden später um etwa 50% reduziert sind (siehe Abschnitt 5.2).
Die Fentanyl-Pflaster sollen vor und nach Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.
Unbeabsichtigte Exposition durch Pflasterübertragung
Eine unbeabsichtigte Übertragung eines Fentanylpflasters auf die Haut eines Nicht-Pflaster-Trägers (speziell eines Kindes) beim Teilen eines Bettes oder bei engem körperlichen Kontakt mit einem Pflasterträger kann zu einer Opium- Überdosis beim Nicht-Pflaster-Träger führen. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass, falls es zu einer Pflasterübertragung kommt, das Pflaster umgehend von der Haut des Nicht-Pflaster-Trägers zu entfernen ist (siehe Abschnitt 4.9).
Das Arzneimittel sollte nur als Teil einer integrierten Schmerztherapie angewendet werden in Fällen, in denen der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.
Eine Behandlung mit Fentanyl-Pflastern sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut ist.
Es wird nicht empfohlen, eine Behandlung Opioid-naiver Patienten mit Dosen über 12 Mikrogramm/h einzu-

leiten. Die Anwendung höherer Initialdosen bei Opioid-naiven Patienten war verbunden mit sehr seltenen Fällen signifikanter Atemdepression und/oder Todesfällen.
Bei chronischen nicht-Tumor-bedingten Schmerzen kann 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 STADA zu verordnen.
Das transdermale Pflaster soll nicht zerschnitten werden, da keine Informationen über Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit derartig zerteilter Pflaster vorliegen.
Falls höhere Dosen als 500 mg Morphin-Äquivalent benötigt werden, sollte eine Neubewertung der Opioidbehandlung vorgenommen werden.

Durchbruchschmerzen

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

Atemdepression

Wie auf alle potenten Opioide können einige Patienten auf Fentanyl mit einer signifikanten Atemdepression reagieren. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Fentanyl Pflasters noch bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression wächst mit steigender Fentanyl-Dosis (siehe Abschnitt 4.9). ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Lungenerkrankungen

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

Abhängigkeit und Missbrauchspotenzial

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln. Eine iatrogene Abhängigkeit durch die Verabreichung von Opioiden ist jedoch selten. Bei Patienten mit Drogen oder Alkoholabhängigkeit sowie Patienten mit Alkoholismus in der Anamnese besteht ein höheres Risiko für die Entwicklung von Abhängigkeit und Missbrauch während einer Opioidbehandlung. Patienten mit erhöhtem Risiko für Opioid-Missbrauch können dennoch mit Opioid-Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung behandelt werden; jedoch müssen diese Patienten auf Anzeichen für Fehlgebrauch, Missbrauch oder Sucht überwacht werden. Fentanyl kann in einer ähnlichen Art und Weise missbraucht werden wie andere Opioid-Agonisten. Missbrauch oder vorsätzlicher Fehlgebrauch von Fentanyl STADA® kann zu Überdosierung und/oder Tod führen.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die besonders anfällig für intrakranielle Effekte einer CO_2-Retention sein können, wie solche mit Anzeichen für erhöhten intrakraniellen Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma. Fentanyl sollte auch bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und sollte deshalb bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden.
Opioide können Hypotonie verursachen, speziell bei Patienten mit Hypovolämie.
Eine als Grunderkrankung bestehende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte behoben werden, bevor eine Behandlung mit transdermalen Fentanyl-Pflastern eingeleitet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt wird, könnten Leberfunktionsstörungen seine Elimination verzögern. Wenn Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Fentanyl erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis von Fentanyl, wenn nötig, reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10% des Fentanyls werden unverändert über die Nieren ausgeschieden und im Gegensatz zu Morphin werden keine bekannten aktiven Metabolite über die Nieren eliminiert. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten, wenn sie mit Fentanyl behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis nötigenfalls reduziert werden (Siehe Abschnitt 5.2).

Fieber/äußere Wärmeanwendung

Ein pharmakokinetisches Modell weist darauf hin, dass sich die Fentanylkonzentration im Blut möglicherweise um ein Drittel erhöht, wenn die Temperatur der Haut auf 40°C ansteigt. Daher müssen fiebrige Patienten auf Opioid-Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis von Fentanyl nötigenfalls 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 sollten darauf hingewiesen werden, dass es vermieden werden muss, die Applikationsstelle

des Fentanyl Matrixpflasters direkten externen Wärmequellen auszusetzen wie Heizkissen und -decken, geheizten Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungsstrahlern, intensiven Sonnenbädern, Wärmflaschen, Sauna und ausgedehnten heißen (Whirlpool-)Bädern.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit Cytochrom P450 3A4- (CYP3A4-) Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen führen, was sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern könnte und eine schwere Atemdepression verursachen kann. In dieser Situation ist eine spezielle Patientenbetreuung und Überwachung notwendig. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht. Die Patienten, insbesondere diejenigen, die Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten auf Anzeichen von Atemdepression überwacht und gegebenenfalls sollten Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Serotoninsyndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die auf die serotonergen Transmittersysteme wirken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Arzneimitteln wie z.B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) und Serotonin- Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Arzneimitteln, die den Serotoninmetabolismus beeinflussen (einschließlich Monoaminoxidasehemmern [MAOIs]) kann es zur Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotoninsyndroms kommen. Dies kann auch unter Einhaltung der empfohlenen Dosierung auftreten.

Ein Serotoninsyndrom kann sich in Veränderungen des mentalen Status (z.B. Erregtheit, Halluzinationen, Koma), autonomer Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskulären Abnormalitäten (z.B. Hyperreflexie, Unkoordiniertheit, Steifheit) und/oder gastro-intestinalen Symptomen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) äußern.

Bei Verdacht auf ein Serotoninsyndrom sollte die Behandlung mit Fentanyl beendet werden.

Ältere Patienten

Daten aus Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl weisen darauf hin, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen können und möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Wenn ältere Patienten Fentanyl erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis, sofern erforderlich, reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

Fentanyl soll bei Opioid-naiven pädiatrischen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Unabhängig von der verabreichten transdermalen Fentanyl-Dosis besteht die Gefahr einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation.

Es gibt keine Studien zur Anwendung von transdermalem Fentanyl-Pflaster bei Kindern unter 2 Jahren. Fentanyl-Pflaster sollen nur bei Opioid-toleranten Kindern ab 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Fentanyl-Pflaster sollen nicht angewendet werden bei Kindern unter 2 Jahren.

Um einer versehentlichen oralen Aufnahme des Wirkstoffs durch Kinder vorzubeugen, muss die Applikationsstelle für transdermales Fentanyl sorgfältig gewählt (siehe Abschnitt 6.6) und das feste Kleben des Pflasters engmaschig kontrolliert werden.

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen während der Behandlung mit Fentanyl unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Gleichzeitige Anwendung gemischter Agonisten/Antagonisten

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

Beseitigung des Pflasters

Benutzte Pflaster können bedeutsame Restmengen des Wirkstoffs enthalten. Nach der Entfernung sollten benutzte Pflaster deshalb mit der Klebefläche nach innen, sodass der Klebstoff nicht freiliegt, fest zusammengefaltet und dann entsprechend der Anweisungen in der Packung sicher und für Kinder unzugänglich entsorgt 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Substanzen einschließlich Opioide, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxanzien, sedierenden Antihistaminika sowie alkoholischer Getränke kann zusätzliche dämpfende Wirkungen hervorrufen; Hypoventilation, Hypotonie sowie starke Sedierung, Koma oder Tod können auftreten. Deshalb ist bei Anwendung von einer dieser Substanzen gleichzeitig mit Fentanyl eine spezielle Patientenbetreuung und Überwachung erforderlich.

Fentanyl, ein Arzneistoff mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv metabolisiert, hauptsächlich von CYP3A4.

Die gleichzeitige Anwendung von transdermal verabreichtem Fentanyl mit Cytochrom P450 3A4- (CYP3A4-) Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Fentanyl führen. Dies könnte sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und kann zu schwerer Atemdepression führen. In dieser Situation ist eine spezielle Patientenbetreuung und Überwachung notwendig. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und transdermalem Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht (siehe auch Abschnitt 4.4).

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 gegebenenfalls besondere Vorsicht und sorgfältige Betreuung und Dosisanpassung des Patienten erforderlich.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI)

Die Anwendung von Fentanyl wird nicht empfohlen bei Patienten, die die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern benötigen. Schwere und nicht vorhersagbare Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern, einschließlich der Potenzierung von Opiatwirkungen oder serotonerger Effekte, wurden berichtet. Daher sollte Fentanyl innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl mit serotonergen Arzneimitteln wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidasehemmer (MAOI) kann das Risiko eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotoninsyndroms erhöhen.

Gleichzeitige Anwendung gemischter Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren und eine relativ geringe intrinsische Aktivität. Sie antagonisieren deshalb teilweise den analgetischen Effekt von Fentanyl und können Entzugssymptome bei Opioid-abhängigen Patienten verursachen (siehe auch 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. Deshalb sollte Fentanyl während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

Fentanyl sollte während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) nicht angewendet werden, 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 Säugling hervorrufen. Daher soll während der Behandlung sowie mindestens 72 Stunden lang nach dem Entfernen des Fentanyl-Pflasters nicht gestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Fentanyl hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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-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 Tumor-bedingter 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%).

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 Häufigkeiten 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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen.				Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie.				
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depressionen, Angstzustände, Konfusionszustände, Halluzinationen.	Agitiertheit, Desorientierung, Euphorie.			
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen.	Tremor, Parästhesien.	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal-Anfälle), Amnesie, Sprachstörungen.			
Augenerkrankungen		Konjunktivitis.		Miosis, Amblyopie.		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo.				
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie.	Bradykardie, Zyanose.	Arrhythmien.		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie.	Hypotonie.	Vasodilatation.		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Gähnen, Rhinitis.	Atemdepression, Atemnot.	Apnoe, Hypoventilation.		Bradypnoe.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation.	Diarrhö, Mundtrockenheit, abdominale	Ileus.	Subileus, Schluckauf.	Schmerzhafte Flatulenz.	

		Schmerzen, Oberbauch-schmerzen, Dyspepsie.				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Hyperhidrose, Pruritus, Ausschlag, Erythem.	Ekzeme, allergische Dermatitis, Hauterkran-kungen, Dermatititis, Kontaktderma-titis.			
Skelettmuskula-tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen		Muskelkrämpfe.	Muskelzu-ckungen.			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention.			Oligurie, Zystalgie.	
Erkrankungen der Geschlechtsor-gane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion, Störungen der Sexualfunkti-on.			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort		Fatigue, periphere Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Kältegefühl.	Reaktion am Verabrei-chungsort, grippeähnliche Erkrankung, Gefühl schwankender Körpertempe-ratur, Überempfind-lichkeitsreakti-onen am Verabrei-chungsort, Entzugser-scheinungen.	Dermatitis oder Ekzeme am Verabrei-chungsort.		

Wie bei anderen Opioid-Analgetika können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit bei wiederholter Anwendung von Fentanyl 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 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 STADA® anwendeten (siehe Abschnitt 4.6).
Es wurde über Fälle eines Serotoninsyndroms berichtet, wenn Fentanyl-hältige Produkte gleichzeitig mit hoch-serotonergen Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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, Erbrechen und Übelkeit 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 Melde-

system 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, Hypotonie sein. Anzeichen von Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miosis, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom darstellt.

Behandlung

Das Management einer Atemdepression erfordert sofortige Gegenmaßnahmen, einschließlich Entfernen des Fentanly Pflasters und eine physische oder verbale Stimulation des Patienten. Danach kann ein spezifischer Opioid-Antagonist wie z.B. Naloxon verabreicht werden.

Atemdepression infolge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkung des Opioid-Antagonisten. 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 Verabreichung oder eine kontinuierliche Infusion von Naloxon kann erforderlich sein. 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 9 mg/ml (0,9%) oder Glukoselösung 50 mg/ml (5%) 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 eine länger andauernde Wirkung ergeben als die intravenöse Verabreichung. Atemdepression aufgrund einer Überdosierung kann länger andauern als die Wirkung des Opioid-Antagonisten. 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.

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 Fentanyl-Konzentration als auch die Konzentration, die Nebenwirkungen verursacht, werden mit der Entwicklung einer zunehmenden Toleranz ansteigen.

Die Tendenz einer Toleranzentwicklung ist interindividuell starkunterschiedlich.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit von transdermalem Fentanyl-Pflaster wurde in drei offenen Studien mit pädiatrischen Patienten evaluiert, die unter chronischen Schmerzen litten. Von den 293 Teilnehmern im Alter von 2 bis 18 Jahren gehörten 66 zur Altersgruppe der 2- bis 6-Jährigen. In diesen Studien wurden 30 mg bis 45 mg orales Morphin pro Tag ersetzt durch 1 transdermales Pflaster mit einer Fentanyl-Freisetzungsrate von 12 Mikrogramm/h. Anfangsdosen von Mirkogramm/h und höher wurden bei 181 Patienten angewendet, die früher tägliche Opioid-Dosen von mindestens 45 mg orales Morphin erhalten hatten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben eines transdermalen Fentanyl-Pflasters wird Fentanyl kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch die Haut resorbiert. Aufgrund der Polymer-Matrix und der Diffusion des Fentanyls durch die Hautschichten bleibt die Freisetzungsrate relativ konstant.

Resorption
Nach der ersten Applikation von einem transdermalen Fentanyl-Pflasters 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 des transdermalen Fentanyl-Pflasters. Bei der zweiten 72-stündigen Anwendung wird eine Steady-State-Serumkonzentration erreicht, die während weiterer Anwendungen mit einem Pflaster der gleichen Größe erhalten bleibt.
Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 84%.
Biotransformation
Fentanyl wird vorwiegend in der Leber über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Der Hauptmetabolit Norfentanyl ist inaktiv.
Elimination
Nach dem Abbruch der Therapie mit transdermalem Fentanyl-Pflaster nehmen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ab - ungefähr um 50% in 13-22 Stunden bei Erwachsenen bzw. in 22-25 Stunden bei Kindern.
Die fortgesetzte Resorption von Fentanyl durch die Haut erklärt die langsamere Abnahme des Wirkstoffs im Serum, als nach einer intravenösen Infusion.
Rund 75% von Fentanyl werden in den Urin ausgeschieden, meist in Form von Metaboliten, weniger als 10% als unveränderter Wirkstoff. Ungefähr 9% der Dosis werden, haupsächlich als Metabolite, in den Faeces gefunden.
Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen
Pädiatrische Patienten: Die Gewichts-korrigierte Clearance (l/h/kg) scheint bei Kindern von 2 bis 5 Jahren um 82% höher und bei Kindern von 6 bis 10 Jahren um 25% höher zu sein als bei Kindern von 11 bis 16 Jahren, die in der Regel dieselbe Clearance haben wie Erwachsene. Diese Beobachtungen wurden bei der Festlegung der Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt.
Bei älteren und geschwächten Patienten kann die Fentanyl-Clearance verringert sein, was zu einer verlängerten terminalen Halbwertszeit führt.
Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen kann die Clearance von Fentanyl auf Grund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance verändert sein, was zu erhöhten Serum-Konzentrationen führt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
In Säugetierzellen zeigte Fentanyl in vitro, wie andere Opioid-Analgetika auch, mutagene Wirkungen, allerdings nur bei zytotoxischen Konzentrationen und in Verbindung mit metabolischer Aktivierung. Fentanyl zeigte keine Mutagenität in In-vivo-Untersuchungen an Nagetieren und in Tests an Bakterien. Langzeituntersuchungen am Tier zum tumorerzeugenden Potenzial von Fentanyl wurden nicht durchgeführt.
Einige Untersuchungen an weiblichen Ratten zeigten sowohl eine reduzierte Fertilität als auch eine Embryomortalität. Diese Ergebnisse hingen mit der maternalen Toxizität zusammen und waren keine direkte Wirkung des Wirkstoffs auf den sich entwickelnden Embryo. Es gab keinen Hinweis auf teratogene Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Klebeschicht (Matrix):
Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat].
Trägerfolie
Polypropylenfolie, blaue Drucktinte.
Abziehfolie
Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Jedes transdermale Pflaster ist in einem separaten Beutel verpackt.
Die Beutel bestehen aus Verbundfolie, die von außen nach innen folgende Schichten enthält: beschichtetes Papier, low density Polyethylen-Folie, Aluminium-Folie, thermoplastisches Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer.
alternativ
Kindersichere Beutel bestehend aus Verbundfolie, die von außen nach innen folgende Schichten enthält: PET Folie, Klebstoff, Aluminiumfolie, Klebstoff, Ionomer-Coex Folie.

Originalpackung mit 1, 3, 4, 5, 8, 10, 16 und 20 transdermalen Pflastern.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bitte beachten Sie die Anweisungen zur Applikation des Pflasters in Abschnitt 4.2. Für andere Stellen zur Anbringung des Pflasters liegen keine Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik vor.
Größere Mengen an Fentanyl verbleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster. Benutzte Pflaster sollten derart gefaltet werden, dass die Klebeflächen aneinander haften bleiben. Danach sind die zusammengeklebten Pflaster sicher zu entsorgen.
Unbenutzte Pflaster sollten in die (Anstalts)-Apotheke zurückgebracht werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel GmbH
1190 Wien

8. Zulassungsnummer

1–29055

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. März 2010

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.