Fentoron 75 µg/h-transdermales Matrixpflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes transdermale Matrixpflaster enthält 12,375 mg Fentanyl mit einer Freisetzungsoberfläche von 22,5 cm^2, die 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde freisetzt.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Matrixpflaster

Fentoron 25 µg/h-transdermales Matrixpflaster
Rechteckiges, dünnes, durchsichtiges, farbloses Pflaster mit dem Aufdruck „fentanyl 25 µg/h“

Fentoron 50 µg/h-transdermales Matrixpflaster
Rechteckiges, dünnes, durchsichtiges, farbloses Pflaster mit dem Aufdruck „fentanyl 50 µg/h“

Fentoron 75 µg/h-transdermales Matrixpflaster
Rechteckiges, dünnes, durchsichtiges, farbloses Pflaster mit dem Aufdruck „fentanyl 75 µg/h“

Fentoron 100 µg/h-transdermales Matrixpflaster
Rechteckiges, dünnes, durchsichtiges, farbloses Pflaster mit dem Aufdruck „fentanyl 100 µg/h“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fentoron soll nur unter Aufsicht von in der Schmerztherapie erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung
Fentoron 25, 50, 75 und 100 µg/h Pflaster setzen Fentanyl über 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von etwa 25, 50, 75 bzw. 100 Mikrogramm/h, bei einer Freisetzungsoberfläche von 7,5, 15, 22,5 bzw. 30 cm^2).

Erwachsene

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

Ersteinstellung bei Patienten ohne vorherige Opioidtherapie (Opioid-naive Patienten)
Die klinische Erfahrung bezüglich Fentoron bei Opioid-naiven Patienten ist begrenzt.
Falls die Therapie mit Fentoron bei Opioid-naiven Patienten als geeignet erachtet wird, wird empfohlen, die Behandlung zunächst mit niedrigen Dosen von kurz wirkenden Opioiden zu beginnen. Eine Ersteinstellung auf Fentoron wird erst nach äquianalgetischer Auftitration mit niedrig dosierten sofort freisetzenden Opioiden (z.B. Morphin) empfohlen. Es sind Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h erhältlich, die zur Ersteinstellung 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 Fentoron, je nach Ansprechen des Patienten und Bedarf an zusätzlichen Analgetika(siehe Tabelle in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4) zu erzielen.
Bei älteren oder geschwächten Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfehlenswert eine Opioidbehandlung mit Fentoron zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnellfreisetzendem Morphin begonnen werden und nach Feststellung der optimalen Dosierung Fentoron verordnet werden.

Bei Opioid-toleranten Patienten
Die Initialdosis von Fentoron richtet sich nach dem Analgetikabedarf während der letzten 24 Stunden.

Umstellung von anderen Opioiden
Bei einer Umstellung der Therapie von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Fentoron, sollte die Initialdosis wie folgt berechnet werden:

- Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt und in die entsprechende orale Morphin-Dosis überführt werden (siehe Tabelle 1).

- Die entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt ermittelt werden:
  - unter Verwendung von Tabelle 2 Umstellung von oralem Morphin auf Fentanyl bei Patienten, bei denen eine konservative Berechnung der Opioid-Dosis erforderlich ist bzw. für Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht 150:1).
  - unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht 100:1)
  - unter Verwendung von Tabelle 4 bei pädiatrischen Patienten. Umstellung von oralem Morphin auf Fentanyl (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 150:1)

Tabelle 1: Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung

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

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

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

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

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

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

630-689	275
690-749	300

Durch Kombination mehrerer transdermaler Pflaster kann eine Fentanyl-Freisetzungsrate von mehr als 100 Mikrogramm/h erreicht werden.
Die analgetische Wirkung der ersten Dosis eines Fentoron-Pflasters wird in den ersten 24 Stunden nicht optimal sein. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Fentoron die gewohnte Dosis eines zuvor angewendeten Analgetikas erhalten. In den nachfolgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf entsprechend gegeben werden.
Sowohl bei Ersteinstellung (Opioid-naive Patienten) als auch bei Umstellung von anderen Opioiden (Opioid-toleranten Patienten) kann die initiale Beurteilung des maximalen analgetischen Effektes von Fentoron erst nach 24-stündiger Verwendung des Pflasters durchgeführt werden. Dies ist aufgrund des allmählichen Anstieges der Fentanylkonzentration im Serum innerhalb von 24 Stunden nach Erstapplikation bedingt.
Die vorangegangene analgetische Therapie sollte ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich ausgeschlichen werden, bis die analgetische Wirksamkeit von Fentoron erreicht ist.
Da maximale Fentanylspiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht werden, wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentoron oder nach jeder Auftitrierung der Dosis mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, einschließlich möglicher Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das Fentoron-Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. Zu Beginn der Therapie kann bei einigen Patienten ein Wechsel schon nach 48 anstatt 72 Stunden erforderlich sein, falls die Wirkung im Zeitraum 48 – 72 Stunden nach der Applikation deutlich nachlässt. Ein Wechsel früher als 72 Stunden kann eine Erhöhung der Fentanyl - Serumkonzentration zur Folge haben (siehe Abschnitt 5.2).
Zur Dosistitration steht als kleinste verfügbare Wirkstoffstärke Fentoron 12 Mikrogramm/h-transdermales Pflaster zur Verfügung. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell titriert werden. Falls die analgetische Wirkung am Ende der initialen Applikationsphase ungenügend ist, kann die Dosis nach drei Tagen (Mindestabstand 72 Stunden, um einer unbemerkten Akkumulation des Wirkstoffes vorzubeugen) erhöht werden. Eine Dosisanpassung sollte, sofern erforderlich, alle drei Tage (Mindestabstand 72 Stunden) stattfinden bis die analgetische Wirkung für jeden Patienten erreicht ist. Eine erforderliche Dosisanpassung sollte normalerweise in Titrationsschritten von 12 Mikrogramm/h oder 25 Mikrogramm/h erfolgen, wobei der zusätzliche Analgetikabedarf (90 mg/Tag orales Morphin ≈ Fentoron 25 Mikrogramm/h) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Um die gewünschte Dosis zu erreichen, kann mehr als ein Fentoron Pflaster verwendet werden.
Zur Behandlung von Schmerzdurchbrüchen benötigen die Patienten möglicherweise periodisch zusätzliche, kurz wirkende Analgetika. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine Fentanyl Transdermalpflaster Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.
Opioid-Entzugserscheinungen sind bei einigen Patienten nach einer Umstellung oder Dosisanpassung möglich. 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 bzw. Umstellung der Fentoron-Therapie

Bei einer Anwendung über einen längeren Zeitraum muss damit gerechnet werden, dass infolge abrupter Beendigung der Behandlung oder plötzlicher Dosisreduzierung Entzugssymptome auftreten können. Falls ein Absetzen von Fentoron 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 (nach ca.17 Stunden oder mehr nimmt Fentanyl-Serumkonzentration um 50% ab). 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 2 und 3 dürfen nicht für die Umstellung von Fentoron auf eine Morphin-Therapie verwendet werden, um eine Überbewertung der neuen analgetischen Dosis und eine möglicherweise verursachte Überdosierung zu vermeiden.
Da die Plasmaspitzenspiegel nach 8 - 16 Stunden erreicht werden, sollte die Umstellung auf Fentoron in den frühen Morgenstunden erfolgen, um eine möglichst lange Vigilanzkontrolle zu gewährleisten.

Ältere oder geschwächte Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten sowie bei Patienten mit geringem Körpergewicht ebenso wie bei den unter dem Abschnitt 4.4 aufgeführten Fällen sollte sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität geachtet und eine entsprechende Dosisreduzierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Diese Patienten sollten besonders sorgfältig beobachtet werden.
Die Einleitung einer Behandlung mit Fentoron 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 Fentoronnach

Bestimmung der optimalen Dosis zu verschreiben.

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 und 5.2).

Pädiatrische Patienten

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche bis 16 Jahren

Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren sollte nur dann Fentoron verordnet werden, wenn diese zuvor mit mindestens 30 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag behandelt worden sind. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen Opioiden auf Fentoron siehe Tabelle 4 zur empfohlenen Dosis von Fentoron basierend auf der täglichen oralen Morphindosis. Für eine Anwendung von Fentoron bei Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten über 2 Jahren steht Fentoron 12 Mikrogramm/h - transdermales Pflaster zur Verfügung.

Bei Kindern unter 2 Jahren wurde Fentoron Pflaster nicht untersucht. Fentoron darf bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Jugendliche ab 16 Jahren

Die Dosierung für Jugendliche ab 16 Jahren kann sich an der Erwachsenendosierung orientieren.

Tabelle 4: Empfohlene Fentoron-Dosis, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (1)

Orale 24-h-Morphin-Dosis (mg/Tag)	***Fentoron (Mikrogramm/h)***
Bei pädiatrischen Patienten (2)	
30 – 44	12
45 - 134	25

1 In klinischen Studien wurden diese Dosierungsbereiche der täglichen oralen Morphingabe als Grundlage für die Umrechnung in Fentoronverwendet.

2 Die Umstellung auf Fentoron in höheren Dosierungen als 25 Mikrogramm/h ist für erwachsene und pädiatrische Patienten gleich.

Für pädiatrische Patienten, die mehr als 90 mg orales Morphinäquivalent pro Tag erhielten, liegen bislang nur begrenzt Daten aus klinischen Studien mit transdermalem Fentanyl vor. In diesen pädiatrischen Studien wurde die benötigte Wirkstoffstärke des transdermalen Pflasters konservativ berechnet: Bei pädiatrischen Patienten mit höherem oralen Opioidbedarf wurden pro 30 mg bis 44 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag 12 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde (entsprechend einem Fentoron 12 Mikrogramm/h transdermalen Pflaster) eingesetzt.

Dabei ist zu beachten, dass diese Umrechnungsempfehlung für Kinder nur für die Umstellung von oral verabreichten Opioiden (berechnet als Morphinäquivalent) auf Fentoron gilt. Bei der umgekehrten Umstellung von Fentoron auf andere Analgetika (Opioide) kann diese Umrechnungsempfehlung zu Überdosierungen führen und darf daher nicht angewendet werden.

Da maximale Fentanylspiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht werden, wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentoron oder nach jeder Auftitrierung der Dosis mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, einschließlich möglicher Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Sollte die analgetische Wirkung von Fentoron nicht ausreichen, soll 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.

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung.

Direkt nach der Entnahme aus der Verpackung und dem Entfernen der Schutzfolie wird Fentoron auf ein flaches, unbehaartes oder von Haaren befreites (mit Schere, nicht rasieren), nicht irritiertes und unbestrahltes Hautareal im Bereich des Oberkörpers (vorzugsweise im Bereich des Rückens oder Oberarmes) aufgeklebt. Bei kleinen Kindern sollte das Pflaster auf dem oberen Teil des Rückens aufgebracht werden, damit das transdermale Pflaster vom Kind nicht entfernt werden kann.

Das Pflaster darf nicht geteilt, zerschnitten oder auf andere Weise beschädigt werden, da hierfür keine Daten vorliegen. Daher prüfen Sie die Pflaster vor der Anwendung. Zerschnittene, zerteilte oder in irgendeiner Form beschädigte Pflaster dürfen nicht verwendet werden.

Vor dem Aufkleben sollte die Haut vorsichtig mit sauberem Wasser (keine Reinigungsmittel verwenden!) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Auf die für das Aufkleben des Pflasters ausgewählte Hautstelle dürfen keine Cremen, Öle, Lotionen, Puder oder andere Mittel, die die Haut reizen oder ihre Eigenschaften verändern könnten, aufgetragen werden. Die Haut muss vor dem Aufkleben des Pflasters vollkommen trocken sein. Eine Berührung der Klebefläche des Pflasters sollte vermieden werden. Das transdermale Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand (ca. 30 Sekunden lang) aufgeklebt. Anschließend werden die Hände mit sauberem Wasser gewaschen.

Es sollte darauf geachtet werden, dass die zu beklebende Hautstelle keine Mikroläsionen (z. B. durch Be-

strahlung oder Rasur) und keine Hautirritationen aufweist.
Da das transdermale Pflaster nach außen hin durch eine wasserdichte Abdeckfolie geschützt wird, kann es auch beim Baden, Schwimmen und Duschen (maximal 37°C) getragen werden. Der Kontakt des Pflasters mit Seife, Körperlotion oder jeglichen Kosmetika ist zu vermeiden.
Ein Pflasterwechsel sollte nach 72 Stunden erfolgen. Falls im Einzelfall ein früherer Wechsel erforderlich ist, darf nicht eher als nach 48 Stunden gewechselt werden, da sonst mit einem Anstieg der mittleren Fentanylkonzentration gerechnet werden muss. Es muss jeweils eine neue Hautstelle zum Bekleben gewählt werden. Eine schon genutzte Hautstelle kann erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut benutzt werden. Der analgetische Effekt kann nach Entfernung des transdermalen Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben. Die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Bei fortschreitender Dosiserhöhung kann die erforderliche Applikationsfläche so groß werden, dass keine weitere Steigerung mehr möglich ist.
Wenn sich nach Abziehen des transdermalen Pflasters eventuell Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Wasser und Seife entfernt werden. Die Reinigung darf keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese - bedingt durch die Wirkung des transdermalen Pflasters - durch die Haut penetrieren könnten.
Die Pflaster dürfen ausschließlich auf der Haut der Person zur Anwendung kommen, für die es ärztlicherseits bestimmt ist. In einer kleinen Zahl von Fällen haftete das Pflaster nach engerem Körperkontakt auf der Haut einer anderen Person. In einem solchen Fall sollte das Pflaster sofort entfernt werden

4.3 Gegenanzeigen

Fentoron-transdermale Matrixpflaster dürfen nicht angewendet werden bei:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollen nach Entfernen von Fentoron mindestens 24 Stunden oder länger überwacht werden, je nach klinischer Symptomatik, weil die Fentanyl-Serumkonzentration schrittweise abfällt und um ca. 50% innerhalb von 17 (Bereich 13-22) Stunden abnimmt.
Eine besondere Vorsicht und sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

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

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

Opioid-naive und nicht Opioid-tolerante Patienten
Bei Anwendung von Fentoron bei Opioid-naiven Patienten wurde in sehr seltenen Fällen eine signifikante Atemdepression und/oder Letalität beobachtet. Grundsätzlich ist die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohenden Hypoventilation auch dann gegeben, wenn Fentoron in der niedrigsten Dosis als Initialtherapie bei Opioid-naiven Patienten angewendet wird. Es wird empfohlen, Fentoron bei Patienten anzuwenden, deren Opioidtoleranz bzw. -verträglichkeit nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 4.2).
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
Fentanyl kann eine erhebliche Atemdepression verursachen. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen von Fentanyl Pflaster noch bestehen bleiben. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung steigt mit zunehmender Dosis (siehe Abschnitt 4.9), zentral dämpfende Arzneimittel können sie verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Die Anwendung von Fentanyl bei Opioid-naiven wurde mit sehr seltenen Fällen von signifikanten Atemdepressionen und/oder Todesfällen in Zusammenhang gebracht, wenn Fentanyl als initiale Opioidtherapie eingesetzt wird. Das Potential für schwere bis lebensgefährliche Atemdepression besteht auch, wenn die geringste Dosis von Fentanyl Pflaster zum Beginn der Therapie bei Opioid-naiven eingesetzt wird. Es wird empfohlen, dass Fentanyl Pflaster nur bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Opioidtoleranz bzw. –verträglichkeit gezeigt haben (siehe Abschnitt 4.2).
Kommt es unter der Behandlung mit Fentoron zu einer Atemdepression, so muss das Pflaster sofort entfernt und der Patient wachgehalten und zum Atmen angeregt werden, bis ärztliche Hilfe eingetroffen ist. Da transdermal verabreichtes Fentanyl eine Halbwertszeit von 13-22 Stunden bei Erwachsenen und von 22-25 Stunden bei Kindern aufweist, muss auch nach Entfernung des Pflasters mit dem Bestehen bleiben oder Wiederauftreten einer Atemdepression gerechnet werden. Daher sollen Patienten, bei denen Atemdepression oder andere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden, auch nach wiederhergestellter ausreichender Atmung für mindestens weitere 24 Stunden sorgfältig hinsichtlich der Respirationsrate und des Grades der Sedierung überwacht werden. Bei einer bestehenden Atemdepression ist bei Anwendung von Fentoron für die Möglichkeit einer künstlichen Beatmung zu sorgen.
Da stark wirksame Opioide Atemdepressionen hervorrufen können, darf Fentoron nur vorsichtig und geringer dosiert eingesetzt werden bei Patienten mit:
- bestehender Atemdepression (z.B. durch andere medizinische Behandlungen, Urämie oder ernste Infektionen),
- chronisch obstruktiver oder anderer Lungenerkrankungen, stark verringerter Atemreserve, Bronchialasthma, Zyanose oder generell bei potentiell gefährdeter Atmung.

Fentoron kann bei diesen Patienten häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen.Bei solchen Patienten können Opioide außerdem den Atemantrieb herabsetzen und den Atemwegswiderstand erhöhen.
Falls sich der Patient Maßnahmen unterziehen muss, welche die Schmerzwahrnehmung vollständig unterdrücken (z.B. Regionalanästhesie), ist es ratsam, Vorkehrungen für eine mögliche Atemdepression zu treffen. Bevor solche Maßnahmen durchgeführt werden, sollte die Fentanyldosis reduziert werden oder auf schnell oder kurz wirksame opioide Medikation umgestellt werden.
Herzerkrankungen
Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und soll daher bei Patienten mit bradykarden Rhythmusstörungen mit Vorsicht angewendet werden.
Da Opioide Hypotonie, insbesondere bei akut hypovolämischen Patienten, auslösen können, ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten. Die zugrundeliegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie soll vor Beginn einer Behandlung mit einem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden.
Lebererkrankungen
Da Fentanyl in der Leber verstoffwechselt wird, können Lebererkrankungen seine Ausscheidung verzögern. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, inklusive hepatischer Porphyrien, müssen, wenn sie mit transdermalem Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis ggf. vermindert werden (siehe Abschnitt 5.2).
Nierenerkrankungen
Weniger als 10% des Fentanyls werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin gibt es keine bekannten aktiven Metaboliten, die renal ausgeschieden werden. Wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Fentoron erhalten, sollen sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis, wenn nötig reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).
Fieber, externe Wärmeeinflüsse
Aus einem pharmakokinetischen Modell geht hervor, dass die Fentanylkonzentrationen im Serum etwa um ein Drittel ansteigen können, wenn die Hauttemperatur auf 40°C ansteigt. Daher müssen Patienten mit Fieber genau auf Anzeichen von Opioid-Nebenwirkungen beobachtet und die Fentoron-Dosis wenn nötig angepasst werden.

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

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock) wurden im Zusammehang mit der Anwendung von Fentanyl berichtet.

Serotonin-Syndrom

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

Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren

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

Unbeabsichtigte Exposition durch Pflastertransfer

Eine unbeabsichtigte Übertragung eines Fentanyl-Pflasters auf die Haut eines Nicht-Pflaster-Trägers (insbesondere eines Kindes) beim Teilen eines Bettes oder bei engem körperlichen Kontakt mit einem Pflaster-Träger kann bei 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).

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 Fentoron abgebrochen werden.

Ältere Patienten

Daten aus Studien mit intravenösem Fentanyl lassen darauf schließen, dass die renale Fentanyl-Clearance älterer Patienten möglicherweise vermindert, die Halbwertszeit verlängert ist und sie empfindlicher auf das Arzneimittel reagieren als jüngere Patienten. Ältere Patienten müssen, wenn sie mit transdermalem Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl- Toxizität beobachtet und die Dosis ggf. vermindert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Geschwächte Patienten und Patienten mit geringem Körpergewicht

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

Pädiatrische Patienten

Fentoron darf nicht bei opioidnaiven pädiatrischen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht die Gefahr für eine schwere oder lebensbedrohende Hypoventilation, unabhängig von der Dosierung des transdermalen Fentoron Pflasters.
Fentoron wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Fentoron darf nur bei opioidtoleranten Kindern

von 2 Jahren oder älter angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Gewöhnungseffekte, Abhängigkeit und Missbrauchspotential

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

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

Stillzeit

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

Gemischte Agonisten/Antagonisten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Anxiolytika, Muskelrelaxanzien, sedierenden Antihistaminika und alkoholischen Getränken kann eine additive dämpfende Wirkung hervorgerufen werden. Das Auftreten von Atemdepression, Hypoventilation, Blutdruckveränderungen, Hypotonie und tiefer Sedierung, Koma oder Tod ist möglich.

Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung einer dieser Substanzen mit Fentoron besondere Vorsicht und eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten. Die Dosis von einem oder beiden Arzneimitteln sollte reduziert werden.

CYP3A4-Inhibitoren bzw. CYP3A4-Induktoren

Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv, hauptsächlich über Cytochrom-P450-(CYP) 3A4 metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Inhibitoren, z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem, Amiodaron, Erythromycin und Cimetidin, kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentration führen. Dieser Anstieg kann sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Effekte verstärken bzw. verlängern sowie zu einer schweren Atemdepression führen. In diesem Fall sind besondere Vorsicht und sorgfältige Betreuung und Überwachung des Patienten erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und Fentoron wird deshalb nicht empfohlen, außer der Patient steht unter besonders sorgfältiger Betreuung und Überwachung (siehe auch Abschnitt 4.4).

Patienten, insbesondere diejenigen, die Fentoron und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollen auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden. Wenn es gerechtfertigt ist, sollen Dosisanpassungen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Induktoren, z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, kann zu einem Abfall der Fentanyl-Plasmakonzentration und zu einem verminderten therapeutischen Effekt führen. Dies kann eine Dosisanpassung des transdermalen Fentanyl Pflasters erfordern. Nach Beendigung der Behandlung mit einem Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Induktor lässt die Wirkung des Induktors allmählich nach und kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentration führen, der sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Effekte verstärken bzw. verlängern und eine schwere Atemdepression verursachen kann. In diesem Fall sind besondere Vorsicht und sorgfältige Betreuung und Überwachung des Patienten erforderlich.

Monoaminooxidasehemmer (MAO-Hemmer)

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

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

Serotonerge Arzneimittel
Die gleichzeitige Verwendung von Fentoron mit serotonergen Arzneimitteln wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme- Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer kann das Risiko eines Serotonin- Syndroms, eines möglicherweise lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen.
Gemischte Agonisten/Antagonisten
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren und eine relativ geringe intrinsische Aktivität. Sie antagonisieren deshalb teilweise den analgetischen Effekt von Fentanyl und können Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten verursachen (siehe auch Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten sollte vermieden werden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.
Opioidanalgetika können die Wirkung von Muskelrelaxantien steigern und somit eine Atemdepression verstärken.
Patienten, die mit Fentoron behandelt werden, sollen keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zur Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor und die Sicherheit von Fentanyl während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. In tierexperimentellen Studien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt, obwohl Fentanyl die Plazenta passiert. Deshalb soll Fentoron in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.
Bei längerfristiger Anwendung während der Schwangerschaft besteht das Risiko von Entzugserscheinungen beim Neugeborenen.
Die Anwendung während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, weil Fentoron nicht zur Behandlung von akuten oder postoperativen Schmerzen angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.3). Darüber hinaus wird auch von der Anwendung während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) abgeraten, da Fentanyl die Plazenta passiert und eine Atemdepression beim Fetus oder Neugeborenen verursachen kann.
Stillzeit
Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher sollen Frauen während der Behandlung und bis mindestens 72 Stunden nach dem Entfernen des letzten Fentoron Pflasters nicht stillen. Die innerhalb des Zeitraums von 72 Stunden seit der Entfernung des letzten Pflasters produzierte Milch soll verworfen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Fertilität
In Tierstudien wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fentanyl hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Dieses Präparat kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Alkohol verstärkt diesen Effekt. Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol und anderen Medikamenten zu erwarten. Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind- ohne weitere Beeinflussung durch andere Wirkstoffe sind nicht zwangsläufig eingeschränkt. Deshalb sollen die Patienten Ihren Arzt fragen, ob die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanyl wurde an 1854 Patienten in 11 klinischen Studien (doppelblind Fenatanyl [Plazebo oder aktive Kontrolle] und/oder offen Fentanyl [keine Kontrolle oder aktive Kontrolle]) zur Behandlung von chronischen tumorbedingter und nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Diese Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens 1 Dosis Fentanyl erhielten. Basierend auf zusammengefassten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Übelkeit (35,7%), Erbrechen (23,2%), Obstipation (23,1%), Somnolenz (15,0%), Schwindel (13,1%) und Kopfschmerzen (11,8%).
Nebenwirkungen (einschließlich der oben angeführten) entweder in klinischen Studien oder während der Postmarketing Erfahrung mit Fentanyl berichtet, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Häufigkeiten in der Tabelle sind folgendermaßen definiert:
Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100; <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000; <1/100
Selten: ≥1/10.000; <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.

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

Wie bei anderen Opioid-Analgetika können sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit bei wiederholter Anwendung von Fentanyl entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Umstellung von anderen stark wirksamen Opioiden auf Fentanyl oder bei abruptem Abbruch der Therapie kann es bei Patienten zu Entzugserscheinungen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzuständen und Kältezittern kommen (siehe Abschnitt 4.2). Ein langsames Reduzieren der Dosis kann die Schwere der Entzugserscheinungen verringern.

Sehr selten wurde berichtet, dass es durch längerfristige Anwendung von Fentanyl während der Schwangerschaft zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen gekommen ist (siehe Abschnitt 4.6).

Pädiatrische Population

Bei Kindern und Jugendlichen entsprach das Nebenwirkungsprofil dem der Erwachsenen. Neben den bei der Opioidbehandlung zur Schmerzlinderung von schwer kranken Kindern üblicherweise zu erwartenden Nebenwirkungen wurden keine weiteren Risiken bei bestimmungsgemäßen Gebrauch von Fentanyl bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren bekannt. Sehr häufig wurde in den pädiatrischen Studien über Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe und Pruritus berichtet.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Die schwerwiegendsten Auswirkungen von Fentanyl sind Atemdepression mit Cheyne- Stokes-Atmung und/oder Zyanose, Lethargie, Stupor und Koma. Wie auch andere Opioide provoziert Fentanyl in Überdosen eine ZNS-Depression.

Weitere Symptome sind Hypothermie und/oder feucht-kalte Haut, schlaffe Skelettmuskulatur, Bradykardie sowie Hypotonie. Das akute Vergiftungsbild weist im Wesentlichen ausgeprägte Sedierung, Ataxie, Miosis, Atemdepression und Krämpfe auf, wobei die Atemdepression besonders hervorzuheben ist.

Maßnahmen

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

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

Es ist zu beachten, dass die Atemdepression auf Grund der langsamen Fentanylelimination länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten. Das Intervall zwischen den intravenösen Gaben des Antagonisten muss daher vorsichtig und sorgfältig gewählt werden, da es auch nach der Entfernung des Pflasters zu einer Re-Narkotisierung kommen kann. Dessen wiederholte intravenöse Gabe oder eine kontinuierliche Naloxon-Infusion, je nach Zustand des Patienten, kann erforderlich werden (siehe Abschnitte 4.4 sowie 5.2).

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

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

Je nach Ausmaß der Atemdepression und Bewusstseinszustand kann eine weitere intensiv- medizinische Behandlung (z.B. Intubation und Beatmung) erforderlich sein, d.h. falls die klinische Situation es erfordert, muss eine Sicherung der Atemwege eingeleitet und erhalten werden, gegebenenfalls mit einem Oropharyngeal- oder Endotrachealtubus, mit Sauerstoffzufuhr und assistierter oder kontrollierter Atmung, je nach Erfordernis. Auf adäquate Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Ursache einer schweren und/oder andauernden Hypotension kann eine Hypovolämie sein. Sie wird mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide, Phenylpiperidin - Derivate

ATC-Code: N02AB03

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vor allem mit dem µ-Rezeptor interagiert.

Die wichtigsten therapeutischen Effekte sind Analgesie und Sedierung. Die Serumkonzentrationen von Fentanyl, die bei Opioid-naiven Patienten einen minimalen analgetischen Effekt bewirken, liegen zwischen 0,3 – 1,5 ng/ml. Bei Serumspiegeln von über 2 ng/ml nimmt die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu. Sowohl die niedrigste wirksame Fentanylkonzentration als auch die Konzentration, die Nebenwirkungen verursacht, werden mit der Entwicklung einer zunehmenden Toleranz ansteigen. Die Tendenz einer Toleranzentwicklung ist individuell sehr unterschiedlich.

Weitere zentrale Wirkungen des Fentanyls sind Sedierung, Atemdepression (Änderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums im Hirnstamm gegenüber CO2), Erbrechen (Stimulierung der Chemorezeptoren in der Area postrema des Hirnstamms), Verengung der Pupillen sowie eine antitussive Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Fentoron-Pflaster ermöglicht über die Haut eine kontinuierliche systemische Verabreichung von Fentanyl über eine 72-Stunden Applikationsperiode. Bedingt durch die freisetzende Polymer-Matrix und die Diffusion von Fentanyl durch die Hautschichten ist die Freisetzungsrate relativ konstant.

Resorption
Nach initialer Fentoron-Applikation steigen die Fentanylkonzentrationen im Serum allmählich an, konstante Serumkonzentrationen werden im Allgemeinen zwischen 12 und 24 Stunden nach Applikation erreicht und halten für den Rest der 72-Stunden-Applikationsperiode an. Die erreichbaren Fentanylkonzentrationen im Serum sind proportional zur Pflastergröße. Am Ende der zweiten 72-Stunden-Applikation wird eine Steady-State Serumkonzentration erreicht, die während der nachfolgenden Applikationen von Pflastern derselben Größe aufrechterhalten bleibt.
Basierend auf einem pharmakokinetischen Modell kann die Serumkonzentration von Fentanyl um 14% (0 bis 26%) ansteigen, wenn ein neues Pflaster bereits nach 24 Stunden (im Vergleich zu den empfohlenen 72 Stunden) angewendet wird.
Distribution
Die Plasmaeiweißbindung beträgt ungefähr 84%.
Metabolismus
Fentanyl wird schnell und extensiv, hauptsächlich durch CYP3A4, in der Leber metabolisiert.
Der Hauptmetabolit Norfentanyl ist inaktiv. Die Haut dürfte transdermal freigesetztes Fentanyl nicht metabolisieren. Das wurde in einem humanen Keratinozyten Zell Assay und in klinischen Studien festgestellt, wobei 92% der vom System freigesetzten Fentanyl-Dosis unverändert im systemischen Kreislauf gefunden wurde.
Elimination
Bedingt durch den Aufbau eines Hautdepots, aus dem noch restliches Fentanyl resorbiert wird, liegt die Halbwertszeit von transdermal verabreichtem Fentanyl nach 24 Stunden Anwendung bei 17 Stunden (Bereich 13 - 22 Stunden). Nach 72 Stunden Anwendung liegt die mittlere Halbwertszeit bei 20 – 27 Stunden. Dies erklärt auch das langsamere Absinken der Serumfentanylkonzentration nach Entfernen des Pflasters als nach i.v. Infusion, wo die Halbwertszeit bei ca. 7 Stunden (Bereich 3 – 12) liegt.
Innerhalb von 72 Stunden nach i.v. Fentanyl-Verabreichung werden ca. 75% der aufgenommenen Substanz überwiegend als Metaboliten und nur zu weniger als 10% unverändert über den Urin ausgeschieden. Ca. 9% der Dosis werden in überwiegend metabolisierter Form mit den Fäzes ausgeschieden.
Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten
Daten aus intravenösen Studien mit Fentanyl lassen darauf schließen, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit haben können und, dass sie empfindlicher als jüngere Patienten auf das Arzneimittel reagieren können.
In einer Studie bei gesunden älteren Probanden mit Fentanyl waren die kinetischen Daten von Fentanyl im Vergleich zu denen gesunder jüngerer Probanden nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen älterer Probanden tendenziell niedriger und die mittleren Halbwertszeitwerte auf ca. 34 Stunden verlängert waren. Ältere Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis wenn nötig reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).
Pädiatrische Patienten
Bei Kindern unter 2 Jahren wurde Fentanyl nicht untersucht. In Untersuchungen bei älteren Kindern konnte nach Anpassung hinsichtlich des Körpergewichts gezeigt werden, dass die Clearance bei pädiatrischen Patienten um ca. 20% höher lag als bei Erwachsenen. Diese Ergebnisse wurden bei der Festlegung der Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt. Fentoron darf ausschließlich an opiodtolerante Kinder über 2 Jahre verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Die Halbwertszeit von transdermal verabreichtem Fentanyl liegt bei Kindern bei 22-25 Stunden.
Leberfunktionsstörung
In einer Studie bei Patienten mit Leberzirrhose wurde die Pharmakokinetik einer Fentanyl Einzelanwendung (50 Mikrogramm/h) bewertet. Obwohl t_{max} und $t_{1/2}$ nicht verändert waren, waren mittlerer Plasmaspiegel C_{max} um 35% und AUC um 73% erhöht. Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis wenn nötig reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).
Nierenfunktionsstörung
Daten aus einer Studie mit intravenös verabreichten Fentanyl lassen vermuten, dass Patienten nach Nierentransplantation eine reduzierte Clearance haben können.
Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung Fentoron erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis wenn nötig reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).
Fentoron ist ein Transdermales Therapeutisches System (TTS), das folgendermaßen aufgebaut ist:
Die Oberseite des transdermalen Pflasters besteht aus einer wasserundurchlässigen Trägerfolie. Darauf befindet sich eine fentanylhältige, selbstklebende Matrixschicht. Diese Matrixschicht ist durch eine etwas größere Abziehfolie bedeckt, die vor dem Gebrauch aufgrund der Schlitzung einfach zu entfernen ist.
Entsprechend der unterschiedlich großen Freisetzungsoberfläche der vier Systeme von 7,5/15/22,5 und 30 cm^2 werden etwa 25, 50, 75 oder 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde an die Haut abgegeben.
Dies wird durch die Polymer-Matrix gewährleistet: Entlang eines Konzentrationsgradienten zwischen der arzneistoffhaltigen Polymer-Matrix mit hoher Fentanyl - Konzentration und der Haut mit niedriger Fentanyl - Konzentration diffundiert das Fentanyl in Richtung der niedrigeren Konzentration, also in Richtung Haut, kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität, Genotoxizität und Karzinogenität

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

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

Reproduktionstoxizität

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

Fentanyl geht in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Matrix: Polyacrylat-Adhäsivschicht
Trägerfolie: Polypropylenfolie
Abziehfolie: Polyethylenterephthalatfolie, silikonisiert
blaue Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Auf die für das Aufkleben des Pflasters ausgewählte Hautstelle dürfen keine Cremes, Öle, Lotionen oder Puder aufgetragen werden, um das Kleben des Pflasters nicht zu beeinträchtigen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fentoron 25 µg/h; 50 µg/h; 75 µg/h und 100 µg/h-transdermale Matrixpflaster werden in Packungen mit 5 transdermalen Pflastern (auf der Freisetzungsoberfläche befindet sich eine Schutzfolie (PET)), welche einzeln in Beuteln, bestehend aus Papier/Polyethylenfolie/Aluminiumfolie/Surlyn, verpackt sind, verordnet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–25989

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

1. September 2005

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.