



**HENNIG**

# Fentanyl Hennig® transdermales Pflaster

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl Hennig® 25 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster  
Fentanyl Hennig® 50 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster  
Fentanyl Hennig® 75 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster  
Fentanyl Hennig® 100 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Fentanyl

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Fentanyl Hennig® 25 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:**

1 transdermales Pflaster enthält 2,75 mg Fentanyl in einem Pflaster von 10 cm<sup>2</sup> mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.

**Fentanyl Hennig® 50 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:**

1 transdermales Pflaster enthält 5,5 mg Fentanyl in einem Pflaster von 20 cm<sup>2</sup> mit einer Freisetzungsrate von 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.

**Fentanyl Hennig® 75 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:**

1 transdermales Pflaster enthält 8,25 mg Fentanyl in einem Pflaster von 30 cm<sup>2</sup> mit einer Freisetzungsrate von 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.

**Fentanyl Hennig® 100 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:**

1 transdermales Pflaster enthält 11 mg Fentanyl in einem Pflaster von 40 cm<sup>2</sup> mit einer Freisetzungsrate von 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Fentanyl Hennig® transdermales Pflaster ist ein rechteckiges hellbraunes Pflaster, zwischen zwei größeren transparenten Schutzfolien, die vor der Pflasteranwendung entfernt werden müssen.

Die Pflaster tragen den Aufdruck:  
„Fentanyl 25 µg/h“ in roter Tinte  
„Fentanyl 50 µg/h“ in roter Tinte  
„Fentanyl 75 µg/h“ in roter Tinte  
„Fentanyl 100 µg/h“ in roter Tinte

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene:

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

#### Kinder:

Schwere chronische Schmerzen, die einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen, bei opioidtoleranten Kindern ab 2 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

- einer möglichen Toleranzentwicklung
- des aktuellen Allgemein- und Gesundheitszustands des Patienten und
- des Schweregrads der Erkrankung.

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

Erwachsene:

**Patienten, die erstmals mit Opioiden behandelt werden**

Es sind Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/Stunde erhältlich und sollten zur Ersteinstellung verwendet werden.

Bei sehr alten oder schwachen Patienten ist es aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfehlenswert eine Opioidbehandlung mit Fentanyl zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Behandlung vorzugsweise mit niedrigen Dosen eines schnell freisetzenenden Morphins begonnen werden, und Fentanyl nach Ermittlung der optimalen Dosierung verordnet werden.

#### Umstellung von anderen Opioiden

Bei einer Umstellung von oral oder parenteral gegebenen Opioiden auf eine Fentanylbehandlung sollte die Anfangsdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge an Analgetika, die über die vergangenen 24 Stunden benötigt wurde, sollte bestimmt werden.
2. Die erhaltene Summe sollte unter Verwendung von Tabelle 1 in die entsprechende orale Morphin-Dosis überführt werden.

### Tabelle 1: Umrechnung der Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung

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

Wirkstoff	Äquivalente schmerzstillende Dosis (mg)	
	parenteral (i. m.)	oral
Morphin	10	30–40
Hydromorphon	1,5	7,5
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

3. Die entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt ermittelt werden:

- a) anhand von Tabelle 2 bei Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 150 : 1)
- b) anhand von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut vertragener Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 100 : 1)

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 44	12,5
45–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

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

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (µg/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

## Fentanyl Hennig® transdermales Pflaster



HENNIG

Durch Kombination mehrerer transdermaler Pflaster kann eine Fentanylfreisetzungsrate von mehr als 100 Mikrogramm/h erreicht werden. Die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von Fentanyl sollte nicht durchgeführt werden, bevor das Pflaster 24 Stunden getragen wurde, da in den ersten 24 Stunden nach Applikation des Pflasters die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ansteigen.

In den ersten 12 Stunden nach dem Wechsel zu Fentanyl erhält der Patient noch sein bis dahin angewendetes Analgetikum in der bisherigen Dosis; in den nächsten 12 Stunden wird dieses Analgetikum bedarfsorientiert angewendet.

#### Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell titriert werden. Bei Patienten, bei denen die Wirkung im Zeitraum 48–72 Stunden nach der Applikation deutlich nachlässt, kann es notwendig sein, das Fentanyl-Pflaster schon nach 48 Stunden zu wechseln.

Es stehen Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/ Stunde zur Verfügung, die zur Doseinstellung im unteren Dosierungsbereich geeignet sind. Wenn die schmerzstillende Wirkung am Ende der initialen Applikationsperiode ungenügend ist, kann die Dosis nach 3 Tagen erhöht werden, bis die erwünschte Wirkung für den jeweiligen Patienten erreicht ist. Eine zusätzliche Dosisanpassung sollte normalerweise in 12,5 Mikrogramm/Stunde- oder 25 Mikrogramm/Stunde-Schritten durchgeführt werden, wobei die zusätzlichen Erfordernisse zur Schmerzstillung und der Schmerzstatus des Patienten berücksichtigt werden sollten.

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

Bei einer Umstellung nach Langzeitbehandlung mit Morphin auf transdermales Fentanyl wurden trotz einer ausreichenden analgetischen Wirkung Entzugssymptome berichtet. Im Fall von Entzugsserscheinungen wird empfohlen, diese mit kurzwirksamem Morphin in niedrigen Dosen zu behandeln.

#### Umstellung oder Beendigung der Therapie

Wenn ein Absetzen des Pflasters notwendig ist, sollte jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden schrittweise, beginnend mit einer niedrigen Dosierung und langsam ansteigenden Dosen durchgeführt werden, da die Fentanyl-Serumkonzentrationen nach Entfernen des Pflasters schrittweise abfallen. Es dauert mindestens 17 Stunden, bis die Fentanyl-Serumkonzentration um 50 % abgefallen ist. Als allgemeine Regel gilt, dass eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden muss, um Entzugssymptome (Übelkeit, Erbrechen,

Diarrhoe, Angst und Muskelzittern) zu vermeiden. Die Tabellen 2 und 3 dürfen nicht für die Umstellung von transdermalem Fentanyl auf eine Morphin-Therapie verwendet werden.

#### Dauer der Anwendung

Ein Wechsel des Pflasters sollte nach 72 Stunden erfolgen. Falls im Einzelfall ein früherer Wechsel erforderlich ist, darf nicht eher als nach 48 Stunden gewechselt werden, da sonst mit einem Anstieg der mittleren Fentanylkonzentration gerechnet werden muss. Für jede Anwendung muss eine neue Hautstelle gewählt werden. Jedes Hautareal sollte erst 7 Tage nach Entfernen des Pflasters erneut verwendet werden. Die analgetische Wirkung kann nach Entfernung des Pflasters für einige Zeit bestehen bleiben.

Wenn sich nach Abziehen des transdermalen Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Seife und Wasser entfernt werden. Alkohol oder andere Lösungsmittel dürfen zur Reinigung nicht verwendet werden, da diese – bedingt durch die Pflasterwirkung – durch die Haut penetrieren könnten.

#### Dosistitration und Erhaltungstherapie

Wenn die analgetische Wirkung von Fentanyl Hennig® nicht ausreicht, muss zusätzlich Morphin oder ein anderes Opioid mit kurzer Wirkdauer angewendet werden. In Abhängigkeit von dem zusätzlichen Analgetikabedarf und den Schmerzen des Kindes kann entschieden werden, mehrere Pflaster anzuwenden. Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12,5 Mikrogramm/h erfolgen.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Daten aus Studien zur intravenösen Anwendung von Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen und möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Studien mit Fentanyl bei älteren Patienten zeigten, dass die Pharmakokinetik von Fentanyl nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen tendenziell höher lagen.

Ältere, kachektische oder debile Patienten sollten sorgfältig auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet und, wenn nötig, die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten sorgfältig beobachtet und, wenn nötig, 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:

Im Allgemeinen sollte Fentanyl nur bei opioid-toleranten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis 16) angewendet werden, die bereits mindestens 30 mg orale Morphinäquivalente pro Tag erhalten. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fenta-

nyl, siehe „Umrechnung der Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung“ (Tabelle 1) und „Empfohlene Fentanyl-Dosis, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis“ (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Empfohlene Fentanyl-Dosis, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis**

Orale 24-Stunden Morphin-Dosis (mg/Tag)	Fentanyl-Dosis (µg/Stunde)
Für pädiatrische Patienten	Für pädiatrische Patienten
30–45	12,5
45–90	25

Von Kindern, die mehr als 90 mg orales Morphin pro Tag erhalten, liegen bislang nur in begrenztem Umfang Informationen aus klinischen Studien vor. In pädiatrischen Studien wurde die erforderliche Dosis von Fentanyl Hennig® konservativ berechnet: 30 mg bis 45 mg orales Morphin pro Tag oder die äquivalente Opioiddosis wurden durch 1 Fentanyl-Pflaster mit 12,5 Mikrogramm/h ersetzt. Dabei ist zu beachten, dass dieses Umrechnungsschema für Kinder nur für die Umstellung von oralem Morphin (bzw. dessen Äquivalent) auf transdermales Fentanyl gilt. Das Umrechnungsschema kann nicht für die Umstellung von Fentanyl Hennig® auf andere Opiode angewendet werden, da es dabei zu einer Überdosierung kommen könnte.

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis von Fentanyl Hennig® wird innerhalb der ersten 24 Stunden nicht optimal sein. Daher sollte der Patient innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Wechsel auf Fentanyl-haltige Pflaster die bisher angewendete Analgetikadosis erhalten. In den darauf folgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf entsprechend angewendet werden.

Da Spitzenkonzentrationen von Fentanyl 12 bis 24 Stunden nach Aufkleben des Pflasters auftreten, wird eine Überwachung des Patienten auf unerwünschte Ereignisse, darunter Hypoventilation, über mindestens 48 Stunden nach Behandlung mit Fentanyl Hennig® oder nach Aufdosierung empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung

Direkt nach der Entnahme aus der Verpackung und dem Entfernen der Abziehfolie wird das Pflaster auf ein unbehaartes Hautareal im Bereich des Oberkörpers (Brust, Rücken, Oberarm) aufgeklebt. Die Haare sollten mit einer Schere entfernt, nicht rasiert werden.

Vor dem Aufkleben sollte die Haut gründlich mit klarem Wasser (keine Reinigungsmittel) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Das transdermale Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand über ca. 30 Sekunden aufgeklebt. Das Hautareal auf das das Pflaster aufgeklebt wird, sollte keine Mikroläsionen (z.B. durch Bestrahlung oder Rasur) oder Hautirritationen aufweisen.

Da das Pflaster nach außen hin durch eine wasserdichte Trägerfolie geschützt wird,



**HENNIG**

# Fentanyl Hennig® transdermales Pflaster

kann es auch beim Duschen getragen werden.

Manchmal kann eine zusätzliche Fixierung des Pflasters erforderlich sein.

Die benötigte Applikationsfläche kann bei fortschreitender Dosiserhöhung einen Punkt erreichen, an dem eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fentanyl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute oder postoperative Schmerzen, da eine Dosistitration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist und da eine schwere oder lebensbedrohliche Hypoventilation auftreten kann.
- bei schwerer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems
- Schwere Atemdepression

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel darf nur als Teil einer integrierten Schmerztherapie in Fällen, in denen der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird, angewendet werden.

Die Behandlung mit Fentanyl Hennig darf nur von einem Arzt initiiert werden, der vertraut ist mit der Pharmakokinetik von transdermalen Pflastern und dem Risiko für schwere Hyperventilation.

PATIENTEN, BEI DENEN ES ZU SCHWERWIEGENDEN NEBENWIRKUNGEN GEKOMMEN IST, SOLLTEN BIS ZU 24 STUNDEN NACH ENTFERNEN DES FENTANYL HENNIG-PFLASTERS ÜBERWACHT WERDEN, DA DIE SERUMKONZENTRATION VON FENTANYL ERST ALLMÄHLICH ABFÄLLT UND 17 (BEREICH 13 BIS 22) STUNDEN SPÄTER UM CA. 50 % VERRINGERT IST.

Fentanyl Hennig® transdermale Pflaster sollten vor und nach der Anwendung für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Patienten, bei denen schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet werden, sollten nach Entfernen des Pflasters, wegen der Halbwertszeit von Fentanyl, 24 Stunden lang überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei chronischen nicht-Tumor-bedingten Schmerzen könnte es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnell freisetzungsfähigen starken Opioiden (z. B. Morphin) zu beginnen, und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids, Fentanyl transdermales Pflaster zu verordnen.

Fentanyl Hennig® transdermale Pflaster dürfen nicht zerschnitten werden. Ein Pflaster, das halbiert, zerschnitten oder anderweitig beschädigt ist, sollte nicht verwendet werden.

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 Fentanylpflaster, zusätzlich mit einem starken, schnell freisetzungsfähigen Arzneimittel behandelt werden müssen, um Durchbruchschmerzen zu hemmen.

## Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden kann bei einigen Patienten unter Fentanyl Hennig® eine ausgeprägte Atemdepression auftreten. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters noch bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression wächst mit der Fentanyl-Dosis. ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (siehe Abschnitt 4.9 bezüglich Atemdepression). ZNS-aktive Wirkstoffe können eine Atemdepression verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Fentanyl darf bei Patienten mit bestehender Atemdepression nur mit Vorsicht und in niedrigerer Dosierung angewendet werden.

## Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen kann Fentanyl Hennig® häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opiode eine Atemdepression bewirken und den Atemwiderstand erhöhen.

## Abhängigkeit und Mißbrauchspotential

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln. Iatrogene Sucht nach Opioid-Gabe ist selten. Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogenabhängigkeit/Alkoholmissbrauch sind stärker gefährdet, Abhängigkeit und Missbrauch bei einer Opioid-Therapie zu entwickeln. Patienten mit erhöhtem Risiko eines Opioid-Missbrauchs können dennoch angemessen mit einer Opioid-Formulierung mit modifizierter Wirkstofffreisetzung behandelt werden; diese Patienten müssen aber auf Anzeichen von Fehlgebrauch, Missbrauch oder Abhängigkeit hin beobachtet werden. Fentanyl kann in ähnlicher Weise wie andere Opioid-Agonisten missbräuchlich verwendet werden. Missbrauch oder absichtlicher Fehlgebrauch von Fentanyl Hennig® kann zu Überdosierung und/oder zum Tod führen.

## Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl Hennig® sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die besonders anfällig für die intrakraniellen Auswirkungen einer CO<sub>2</sub>-Retention sein können, wie Patienten mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma. Fentanyl Hennig® soll bei Patienten, bei denen ein Zerebraltumor festgestellt wurde, mit Vorsicht angewendet werden.

## Herzkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und sollte deshalb bei Patienten mit Bradyarrhythmien mit Vorsicht angewendet werden. Opiode können, insbesondere bei hypovolämischen Patienten, Hypotonie verursachen. Eine zugrunde liegende symptoma-

tische Hypotonie und/ oder Hypovolämie sollte vor einer Behandlung mit Fentanyl transdermalen Pflastern korrigiert werden.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, können Leberfunktionsstörungen dessen Ausscheidung verzögern. Bei Anwendung von Fentanyl Hennig® bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen müssen diese engmaschig auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität hin überwacht und ggf. die Dosis von Fentanyl Hennig reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10 % Fentanyl werden unverändert über die Nieren ausgeschieden, und anders als beim Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Daten, die nach intravenöser Gabe von Fentanyl an Patienten mit Nierenversagen erhoben wurden, lassen vermuten, dass sich das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch eine Dialyse verändert und so die Serumkonzentrationen beeinträchtigt sein können. Bei der Anwendung von Fentanyl Hennig® bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine engmaschige Überwachung auf Zeichen einer Fentanyl-Toxizität und ggf. eine Reduktion der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

## Patienten mit Fieber/äußere Wärmeanwendung

Aus einem pharmakokinetischen Modell geht hervor, dass die Fentanylkonzentrationen im Serum um ca. 1/3 ansteigen können, wenn die Hauttemperatur auf 40 °C ansteigt. Fieberige Patienten sollten deshalb hinsichtlich Opioid-bezogener Nebenwirkungen kontrolliert und die Fentanyl Hennig®-Dosis ggf. angepasst werden. Es besteht die Möglichkeit eines temperaturabhängigen Anstiegs des aus dem System freigesetzten Fentanyls, der zu möglicher Überdosierung und Tod führen kann. Eine klinisch-pharmakologische Studie bei gesunden Erwachsenen zeigte, dass die Anwendung von Wärme über dem transdermalen Pflaster, die mittleren Fentanyl AUC-Werte um 120 % und die mittleren C<sub>max</sub>-Werte um 61 % erhöhte. Alle Patienten sollten angewiesen werden, die Pflaster-Applikationsstelle nicht direkten externen Wärmequellen auszusetzen, wie z. B. Heizkissen, elektrische Heizdecken, beheizte Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, intensive Sonnenbäder, Wärmflaschen, längere heiße Bäder, Saunen und heiße Whirlpool Bäder.

## Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde von Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock) im Zusammenhang mit der Anwendung von Fentanyl berichtet.

## Serotonin-Syndrom

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

Die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Sero-



# Fentanyl Hennig® transdermales Pflaster



**HENNIG**

tonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie mit Arzneimitteln, welche den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidasehemmern (MAOH)), auftreten. Dies kann im Rahmen der empfohlenen Dosierung auftreten.

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

Falls ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte die Behandlung mit Fentanyl Hennig abgebrochen werden.

## Versehentliche Exposition durch Pflasterübertragung

Die versehentliche Übertragung eines Fentanylpflasters auf die Haut einer anderen Person (speziell eines Kindes), während der gemeinsamen Nutzung eines Bettes oder engen körperlichen Kontakts mit einem Pflasterträger, kann zu einer Opioidüberdosis für die andere Person führen, die normalerweise kein Fentanylpflaster trägt. Patienten sollten angewiesen werden, dass ein versehentlich übertragenes Pflaster sofort von der Haut der anderen Person entfernt werden muss, die normalerweise kein Fentanylpflaster trägt (siehe Abschnitt 4.9).

## Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Hennig® mit Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) Hemmern (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem, und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Fentanylkonzentration im Plasma führen. Dies kann sowohl die therapeutischen Wirkungen als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und zu schwerer Atemdepression führen. In dieser Situation sind besonders sorgfältige Betreuung und Beobachtung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl und CYP3A4-Hemmern wird daher nicht empfohlen, es sei denn der Patient wird engmaschig überwacht. Patienten, insbesondere solche, die Fentanyl Hennig® und CYP3A4-Hemmer erhalten, sollten auf Zeichen einer respiratorischen Depression hin beobachtet werden und ggf. Dosisanpassungen erfolgen.

## Anwendung bei älteren Patienten

Daten aus Studien zur intravenösen Anwendung von Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen. Zudem reagieren ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff als jüngere Patienten. Studien mit transdermalem Fentanyl Pflaster bei älteren Patienten zeigten jedoch, dass die Pharmakokinetik von Fentanyl nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl

die Serumkonzentrationen tendenziell höher lagen.

Wenn ältere Patienten Fentanyl Hennig® erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet und, falls erforderlich, sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Fentanyl Pflastern kann zu einem positiven Dopingtestergebnis führen. Der Gebrauch von Fentanyl Pflastern als Dopingmittel kann gesundheitsgefährdend sein.

## Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Fentanyl Hennig® sollte bei **opioid-naiven pädiatrischen Patienten** nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Unabhängig von der angewendeten transdermal gegebenen Dosis von Fentanyl Hennig® besteht die Gefahr einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation (siehe Tabelle 1 und 4 in Abschnitt 4.2).

Fentanyl Hennig® wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Fentanyl Hennig® sollte nur bei opioidtoleranten Kindern ab 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.2) und nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

## Pädiatrische Patienten

Um ein versehentliches Verschlucken des Pflasters durch Kinder zu verhindern, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle von Fentanyl Hennig® geboten (siehe Abschnitt 4.2). Das Haften des Pflasters sollte engmaschig überprüft werden.

## Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte das Stillen während der Behandlung mit Fentanyl Hennig® 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 von kombinierten Agonisten/Antagonisten

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Substanzen (einschließlich Opioiden, Sedativen, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquillizern, Muskelrelaxanzien, sedierende Antihistaminika und alkoholische Getränke) kann zusätzlich dämpfende Wirkungen hervorrufen. Hypoventilation, Hypotonie und erhebliche Sedierung, Koma oder Tod können auftreten.

Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Fentanyl Hennig® eine intensive Betreuung und Überwachung des Patienten.

Fentanyl, ein Wirkstoff mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv, hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Makrolidantibiotika) mit transdermal angewendetem Fentanyl kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Fentanyl führen. Dies kann sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen erhöhen bzw. verlängern, was zu schwerer Atemdepression führen kann. In solchen Fällen ist eine intensive Betreuung und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und transdermalem Fentanyl wird ohne eine engmaschige Überwachung des Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

## Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)

Fentanyl Hennig® wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Patienten, die gleichzeitig mit einem MAO-Hemmer behandelt werden müssen. Es wurden schwere und unvorhersehbare Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern mit Verstärkung der Opiat- oder serotonergen Wirkungen berichtet. Fentanyl Hennig® sollte deshalb nicht innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden.

## Serotonerge Arzneimittel

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

## Gleichzeitige Anwendung von gemischten Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu Opioidrezeptoren mit relativ niedriger intrinsischer Aktivität und antagonisieren deshalb teilweise die analgetische Wirkung von Fentanyl und können bei Opioid-abhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung von Fentanyl Hennig® bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, obwohl für Fentanyl als IV-Anästhetikum gezeigt wurde, dass es in der frühen humanen Schwangerschaft die Plazenta passiert. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Fentanyl Hennig® über längere Zeit angewendet haben, wurde über Entzugssymptome berichtet. Fentanyl Hennig® sollte in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Die Anwendung von Fentanyl Hennig® während der Geburt wird nicht empfohlen, da es nicht zur Behandlung akuter oder postoperativer Schmerzen verwendet wer-

## Fentanyl Hennig® transdermales Pflaster



HENNIG

den darf (siehe Abschnitt 4.4). Da Fentanyl die Plazenta passiert, kann die Anwendung von Fentanyl Hennig® während der Geburt zudem zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen.

Fentanyl wird in die Muttermilch ausgeschieden und kann Sedierung und Atemdepression beim gestillten Säugling hervorrufen. Daher sollte während der Behandlung und bis mindestens 72 Stunden nach Entfernen des transdermalen Pflasters nicht gestillt werden.

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

Fentanyl Hennig® kann die psychischen und/ oder physischen Fähigkeiten zur Ausübung möglicher gefährlicher Tätigkeiten, wie z.B. das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol oder Anti-

psychotika 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 zumutbar ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanyl transdermalen Pflastern wurde an insgesamt 1854 Patienten untersucht, die an 11 klinischen Prüfungen (Doppelblind Fentanyl transdermales Pflaster [Placebo oder Vergleichsmedikation] und/ oder offenen Studien, Fentanyl transdermales Pflaster [keine Kontrolle oder Vergleichsmedikation] zur Behandlung von chronischen tumorbedingten oder nicht-tumorbedingten Schmerzen teilgenommen haben. Die Patienten nahmen mindestens 1 Dosis Fentanyl transdermales Pflaster und es wurden Sicherheitsdaten erhoben. Basierend auf gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien, waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen (ADRs)

(mit einer % Inzidenz): Übelkeit (35,7 %), Erbrechen (23,2 %), Obstipation (23,1 %), Somnolenz (15,0 %), Schläfrigkeit (13,1 %) und Kopfschmerzen (11,8 %).

Die bei der Anwendung von transdermalen Fentanyl Pflastern in diesen klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben genannten Nebenwirkungen und Erfahrungen nach Markteinführung sind nachfolgend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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	Nebenwirkungen				
	Häufigkeitsklassen				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit			anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Anorexie			
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Insomnie, Depression, Angstzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen	Agitiertheit, Orientierungslosigkeit, Euphorie		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sedierung, Nervosität, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesie	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand mal-Anfälle), Amnesie		
<b>Augenerkrankungen</b>				Miosis	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Vertigo			
<b>Herzerkrankungen</b>		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose		
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie	Hypotonie		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe	Atemdepression, Atemnot	Apnoe, Hypoventilation	Bradypnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Nausea, Erbrechen, Obstipation	Diarrhoe, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus	Subileus	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hyperhidrose, Pruritus, Ausschlag, Erythem	Ekzeme, allergische Dermatitis, Hautstörungen, Dermatitis, Kontaktdermatitis		
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Muskelspasmen	Muskelsucken		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Harnretention			

Fortsetzung auf Seite 6



**HENNIG**

# Fentanyl Hennig® transdermales Pflaster

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeitsklassen				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit, periphere Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Kältegefühl	Hautreaktionen an der Applikationsstelle, grippeähnliche Erkrankungen, wechselnde Körpertemperatur, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Arzneimittelentzugssyndrom	Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle	

Wie bei anderen Opioid-Analgetika kann eine Langzeitbehandlung mit Fentanyl transdermalen Pflastern zu Gewöhnung, physischer und psychischer Abhängigkeit führen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Umstellung von zuvor verordneten Opioid-Analgetika auf Fentanyl Hennig® oder bei abruptem Absetzen der Therapie kann es bei einigen Patienten zu den mit Opioiden verbundenen Entzugserscheinungen (wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Kältezittern) kommen (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen sehr seltene Berichte über Entzugserscheinungen bei Neugeborenen vor, deren Mütter über längere Zeit Fentanyl Hennig während der Schwangerschaft angewendet haben (siehe Abschnitt 4.6).

## Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die mit Fentanyl Hennig® behandelt wurden, war ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen. Bei Kindern wurde kein Risiko beobachtet, das über das bei Anwendung von Opioiden zur Schmerzlinderung in Verbindung mit schwerwiegenden Erkrankungen erwartete Risiko hinausgeht, und es scheint bei ordnungsgemäßer Anwendung kein spezifisches Risiko in Verbindung mit Fentanyl Hennig® bei Kindern im Alter von 2 Jahren zu geben. Sehr häufige Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Kindern dokumentiert wurden, sind Fieber, Erbrechen und Übelkeit.

## 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Die Symptome einer Überdosierung von Fentanyl sind eine Verstärkung der phar-

makologischen Wirkungen; die schwerwiegendste Wirkung ist die Atemdepression.

### Behandlung

Die Behandlung der Atemdepression erfordert sofortige Gegenmaßnahmen, wie Entfernen des transdermalen Pflasters und körperliche Stimulierung oder verbale Ansprache des Patienten. Danach kann ein spezifischer Opioid-Antagonist wie Naloxon gegeben werden.

Eine Atemdepression infolge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkung des Opioid-Antagonisten. Das Intervall zwischen den intravenösen Dosen des Antagonisten sollte wegen der Möglichkeit einer Re-Narkotisierung nach Entfernen des Pflasters sorgfältig bestimmt werden; eine wiederholte Verabreichung oder eine kontinuierliche Infusion von Naloxon kann erforderlich sein.

Die Antagonisierung der narkotischen Wirkung kann zu akuten Schmerzen und Freisetzung von Katecholaminen führen.

Wenn es die klinische Situation erfordert, sollten die Atemwege freigehalten werden, möglicherweise mit einem Oropharyngeal- oder einem Endotrachealtubus, Sauerstoff kann verabreicht und die Atmung unterstützt oder kontrolliert werden. Eine angemessene Körpertemperatur und Flüssigkeitsaufnahme sollten aufrechterhalten werden.

Kommt es zu einer schweren oder anhaltenden Hypotonie, ist an eine Hypovolämie zu denken, die mit entsprechender parenteraler Volumengabe behandelt werden sollte.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode; Phenylpiperidin-Derivate  
ATC-Code: N02AB03

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum das vor allem mit dem  $\mu$ -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.

Die niedrigste wirksame Fentanylkonzentration und die Konzentration, die Nebenwirkungen verursacht, werden mit der Entwicklung einer zunehmenden Toleranz ansteigen. Die Tendenz einer Toleranzentwicklung ist individuell unterschiedlich.

Die Sicherheit von Fentanyl Hennig® wurde in drei offenen Studien mit 293 pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren mit chronischen Schmerzen untersucht, von denen 66 zwischen 2 und 6 Jahren alt waren. In diesen Studien wurde eine orale Tagesdosis von 30 mg bis 45 mg Morphin durch eine Dosis von 12,5 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde über ein transdermales Pflaster ersetzt. Die Anfangsdosis von 25  $\mu$ g/g und mehr wurde bei 181 Patienten angewendet, die vorher tägliche orale Opioid-Dosen von mindestens 45 mg Morphin erhalten hatten.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Resorption

Nach der ersten Anwendung von Fentanyl Hennig® steigen die Serumkonzentrationen von Fentanyl allmählich an und erreichen im Allgemeinen 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 Transdermalpflasters. Bei der zweiten 72-stündigen Anwendung wird eine steady-state-Serumkonzentration erreicht und bleibt während weiterer Anwendungen mit einem Pflaster der gleichen Größe erhalten.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 84 %.



**HENNIG**

# Fentanyl Hennig® transdermales Pflaster

## Biotransformation

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

## Elimination

Nach Absetzen der Behandlung mit Fentanyl Hennig® nehmen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ab – ungefähr um 50 % in 13–22 Stunden bei Erwachsenen bzw. in 22–25 Stunden bei Kindern. Aufgrund der kontinuierlichen Resorption von Fentanyl über die Haut fällt die Serumkonzentration langsamer als nach intravenöser Infusion. Rund 75 % der Fentanyl-Dosis werden überwiegend als Metaboliten und nur zu weniger als 10 % unverändert über den Urin ausgeschieden. Ungefähr 9 % der Dosis werden in überwiegend metabolisierter Form im Stuhl wieder gefunden.

## Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Nach Adjustierung auf das Körpergewicht scheint die Clearance (l/h/kg) bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren 82 % höher und bei Kindern im Alter zwischen 6 und 10 Jahren 25 % höher zu sein als bei Kindern im Alter zwischen 11 und 16 Jahren, bei denen die Clearance wahrscheinlich der von Erwachsenen entspricht. Diese Beobachtungen wurden bei der Bestimmung der Dosierungsempfehlungen bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt.

Ältere und geschwächte Patienten haben möglicherweise eine reduzierte Clearance und als Folge eine verlängerte terminale Halbwertszeit von Fentanyl. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion kann die Fentanyl-Clearance aufgrund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance beeinträchtigt sein, und es kann zu erhöhten Serumkonzentrationen von Fentanyl kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Studien zeigten eine verminderte Fertilität und eine erhöhte Mortalität bei Rattenfoeten. Teratogene Effekte wurden jedoch nicht nachgewiesen. Langzeitstudien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay in Tg.AC transgenen Mäusen; zweijährige subkutane Kanzerogenitätsstudie an Ratten) mit Fentanyl ergaben keine Hinweis auf onkogenes Potenzial. Die Auswertung der Hirnschnitte aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten zeigte Hirnläsionen bei Tieren, denen hohen Dosen von Fentanylcitrat verabreicht wurde. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Schutzfolie  
Poly(ethylenterephthalat)-Film mit Fluorocarbonüberzug

Trägerfolie  
Pigmentierter Poly(ethylenterephthalat)/Poly(ethylen-co-vinylacetat)-Film

Wirkstoffhaltige Klebeschicht  
Siliconklebstoff (Dimeticon/Siliconharz)  
Dimeticon

Abgabekontrollierende Membran  
Ethylenvinylacetat-Copolymer-Film

Klebeschicht  
Siliconklebstoff (Dimeticon/Siliconharz)  
Dimeticon

Abziehbare Schutzfolie  
Poly(ethylenterephthalat)-Film mit Fluorocarbonüberzug

Rote Drucktinte

### 6.2 Inkompatibilitäten

Um Beeinträchtigungen der Haft Eigenschaften des Pflasters zu vermeiden, dürfen keine Cremes, Öle, Lotionen oder Puder auf dem Hautareal verwendet werden, auf dem das Pflaster aufgeklebt wird.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pflaster ist zwischen zwei Schichten eines Beutelmateri als Verbundfolie verpackt, die Aluminiumfolie als primäre Schutzschicht sowie eine Schicht eines Ionomerharzes, das an die Aluminiumschicht anschließt, enthält, und direkt dem Pflaster zugewandt ist.

Die zwei Schichten des Beutelmateri als Verbundfolie sind an den Kanten versiegelt, so dass das Pflaster in einem kindergesicherten Beutel verpackt ist.

Packungsgrößen:  
Packungen mit 3 , 5 , 10 , 16 , 20 transdermalen Pflastern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Hinweis für die Entsorgung:  
Auch nach der Anwendung verbleiben noch größere Mengen an Fentanyl in dem transdermalen Pflaster.  
Verwendete Pflaster sollten mit den Klebeflächen aneinandergeklebt werden und dann sicher entsorgt werden. Nicht verwendete Pflaster sollten in der Apotheke abgegeben werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG  
Liebigstraße 1–2  
65439 Flörsheim am Main  
Telefon: 0 61 45/5 08-0  
Telefax: 0 61 45/5 08-1 40  
info@hennig-am.de  
http://www.hennig-am.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fentanyl Hennig® 25 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:  
79364.00.00

Fentanyl Hennig® 50 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:  
79365.00.00

Fentanyl Hennig® 75 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:  
79366.00.00

Fentanyl Hennig® 100 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster:  
79367.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
30.07.2010

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
04.03.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

04/2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt