

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl AbZ 12 µg/h Matrixpflaster

Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster

Fentanyl AbZ 50 µg/h Matrixpflaster

Fentanyl AbZ 75 µg/h Matrixpflaster

Fentanyl AbZ 100 µg/h Matrixpflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fentanyl AbZ 12 µg/h Matrixpflaster

Jedes transdermale Pflaster setzt 12,5 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 3,75 cm² Absorptionsfläche enthält 2,063 mg Fentanyl.

Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster

Jedes transdermale Pflaster setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 7,5 cm² Absorptionsfläche enthält 4,125 mg Fentanyl.

Fentanyl AbZ 50 µg/h Matrixpflaster

Jedes transdermale Pflaster setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 15 cm² Absorptionsfläche enthält 8,25 mg Fentanyl.

Fentanyl AbZ 75 µg/h Matrixpflaster

Jedes transdermale Pflaster setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 22,5 cm² Absorptionsfläche enthält 12,375 mg Fentanyl.

Fentanyl AbZ 100 µg/h Matrixpflaster

Jedes transdermale Pflaster setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei. Jedes transdermale Pflaster mit 30 cm² Absorptionsfläche enthält 16,5 mg Fentanyl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Fentanyl AbZ 12 µg/h Matrixpflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 12 µg/h“ auf der Trägerfolie.

Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 25 µg/h“ auf der Trägerfolie.

Fentanyl AbZ 50 µg/h Matrixpflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 50 µg/h“ auf der Trägerfolie.

Fentanyl AbZ 75 µg/h Matrixpflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 75 µg/h“ auf der Trägerfolie.

Fentanyl AbZ 100 µg/h Matrixpflaster

Transparentes farbloses Pflaster mit dem blauen Aufdruck „fentanyl 100 µg/h“ auf der Trägerfolie.

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

Schwere chronische Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können und einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen, bei opioid-toleranten Kindern ab 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Notwendigkeit einer Fortführung der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Erwachsene

Wahl der Initialdosis

Es wird empfohlen, **Fentanyl AbZ** bei Patienten anzuwenden, die bereits vorher Opioid toleriert haben. Die Initialdosis von **Fentanyl AbZ** muss auf der Vorbehandlung des Patienten mit Opioiden, einschließlich des Ausmaßes einer eventuellen Toleranzentwicklung, sowie auf dem aktuellen Allgemeinzustand und dem Krankheitsbild des Patienten basieren.

Opioid-naïve Patienten

Bei Opioid-naïven Patienten sollte **Fentanyl AbZ** mit der Freisetzungsrate von 12,5 µg/h als Initialdosis angewendet werden.

Ersteinstellung Opioid-naïver Patienten

Die klinischen Erfahrungen mit **Fentanyl AbZ** bei Opioid-naïven Patienten sind begrenzt. Falls die Therapie mit **Fentanyl AbZ** bei Opioid-naïven Patienten als geeignet angesehen wird, wird empfohlen, die Behandlung zunächst mit niedrigen Dosen von kurz wirkenden Opioiden zu beginnen und erst dann die Patienten auf **Fentanyl AbZ** umzustellen. Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h stehen zur Verfügung und sollten zur Ersteinstellung verwendet werden. Die Patienten können dann auf Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm/h umgestellt werden. Die Dosis kann anschließend in Schritten von 12,5 oder 25 µg/h erhöht oder reduziert werden, bis die niedrigste geeignete Dosis von **Fentanyl AbZ** erreicht ist, in Abhängigkeit vom Ansprechen und dem zusätzlichen Bedarf an Analgetika (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Opioid-toleranten Patienten sollte die Initialdosis von **Fentanyl AbZ** auf dem Bedarf an Opioid-Analgetika während der letzten 24 Stunden basieren. Tabelle 1 zeigt ein empfohlenes Umstellungsschema von oralem Morphin auf **Fentanyl AbZ**.

Umstellung von anderen Opioiden

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

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

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Fentanyl AbZ basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis¹

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Fentanyl AbZ (µg/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 – 1.034	275
1.035 – 1.124	300

¹ Diese Bandbreiten täglicher Morphindosen wurden in klinischen Studien als Grundlage für die Umrechnung in transdermale Fentanyl-Pflaster verwendet.

Tabelle 2: Empfohlene Initialdosis von transdermale Fentanyl, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie)

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 60	12,5
60 – 89	25
90 – 149	50
150 – 209	75
210 – 269	100
270 – 329	125
330 – 389	150
390 – 449	175
450 – 509	200
510 – 569	225
570 – 629	250
630 – 689	275
690 – 749	300

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

Die vorangegangene analgetische Therapie sollte ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich ausgeschlichen werden, bis die analgetische Wirksamkeit mit **Fentanyl AbZ** erreicht ist. Sowohl bei Opioid-naïven als auch bei Opioid-toleranten Patienten sollte die initiale Beurteilung der analgetischen Wirkung von **Fentanyl AbZ** erst durchgeführt werden, nachdem das Pflaster 24 Stunden getragen wurde, da die Fentanyl-Serumkonzentration bis zu diesem Zeitpunkt allmählich ansteigt.

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das **Fentanyl AbZ** Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. 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 erhöht werden. Eine erforderliche Dosisanpassung sollte normalerweise in folgenden Titrationsschritten von 12,5 µg/h bis 75 µg/h erfolgen: 12,5 µg/h, 25 µg/h, 37,5 µg/h, 50 µg/h, 62,5 µg/h und 75 µg/h; anschließend sollten Dosisanpassungen normalerweise in 25-µg/h-Schritten durchgeführt werden, wobei der zusätzliche Analgetikabedarf (90 mg/Tag orales Morphin ≈ **Fentanyl AbZ 25 µg/h**) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Um die gewünschte Dosis zu erreichen, kann mehr als ein **Fentanyl AbZ** Pflaster verwendet werden.

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

Absetzen von Fentanyl AbZ

Wenn ein Absetzen von **Fentanyl AbZ** notwendig ist, sollte jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden schrittweise erfolgen, d. h. mit einer niedrigen Dosis beginnen, die langsam erhöht wird, da die Fentanyl-Serumkonzentration nach Entfernen von **Fentanyl AbZ** schrittweise abfällt. Nach Entfernen des Pflasters nimmt die Fentanyl-Serumkonzentration bei einer Halbwertszeit von 13–22 Stunden bei Erwachsenen und 22–25 Stunden bei Kindern allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2). Als allgemeine Regel gilt, dass eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden muss, um Entzugserscheinungen zu vermeiden.

Opioid-Entzugserscheinungen (siehe Abschnitt 4.8) sind bei einigen Patienten nach einer Umstellung oder Dosisanpassung möglich.

Ältere Patienten

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

Bei älteren oder schwachen Opioid-naiven Patienten wird aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfohlen eine Opioidbehandlung mit **Fentanyl AbZ** zu beginnen.

In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnell freisetzendem Morphin begonnen werden und nach Bestimmung der optimalen Dosierung **Fentanyl AbZ** verordnet werden.

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sollten sorgfältig beobachtet werden und, wenn erforderlich, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

Kinder ab 16 Jahren: Siehe Dosierung für Erwachsene.

Kinder im Alter von 2 bis 16 Jahren

Fentanyl AbZ darf nur Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis 16 Jahren) verabreicht werden, die bereits mindestens 30 mg orale Morphinäquivalente pro Tag erhalten. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen Opioiden auf **Fentanyl AbZ Matrixpflaster** siehe Tabelle 3 „Empfohlene **Fentanyl AbZ**-Dosis basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis¹“

Tabelle 3: Empfohlene Fentanyl AbZ-Dosis basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis¹

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Fentanyl AbZ (µg/h)
Für pädiatrische Patienten ²	
30–44	12,5
45–134	25

¹ In klinischen Studien wurden diese Bereiche für die tägliche orale Morphin-Dosis als Grundlage für die Umrechnung auf **Fentanyl AbZ** verwendet.

² Die Umrechnungen auf **Fentanyl AbZ** Dosierungen über 25 µg/h sind 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 transdermalen 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 bzw. die äquivalente Opioiddosis wurde durch 1 **Fentanyl AbZ 12 µg/h Matrixpflaster** ersetzt.

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

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis von **Fentanyl AbZ** ist in den ersten 24 Stunden nicht optimal. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf **Fentanyl AbZ** die gewohnte Dosis der vorher angewendeten Analgetika erhalten. In den darauf folgenden

12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf angepasst werden.

Da der maximale Fentanylspiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht wird, wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit **Fentanyl AbZ** oder nach jeder Dosiserhöhung mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, z. B. Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosistitration und Dauertherapie

Bei nicht ausreichender Analgesie sollte bei pädiatrischen Patienten zusätzlich zu **Fentanyl AbZ** z. B. Morphin oder ein anderes kurz wirksames Opioid verabreicht werden. Unter Berücksichtigung der zusätzlich verabreichten Opiode und des Schmerzstatus des Kindes kann eine Kombination von mehr als einem transdermalen Pflaster erwogen werden. Diese Dosisanpassung sollte dann in Schritten von 12,5 µg Fentanyl pro Stunde erfolgen.

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung

Fentanyl AbZ wird auf nicht gereizte und nicht bestrahlte Haut einer glatten Oberfläche des Rumpfes oder Oberarms aufgeklebt. Bei kleinen Kindern ist der obere Teil des Rückens die bevorzugte Stelle zur Anbringung des Pflasters, um die Möglichkeit der Pflasterentfernung durch das Kind zu minimieren. Für die Applikation sollte ein unbehaartes Hautareal ausgewählt werden. Falls dies nicht möglich ist, müssen die Haare an der Applikationsstelle vor der Applikation mit einer Schere (nicht mit einem Rasierer) entfernt werden. Falls die Stelle für die Applikation von **Fentanyl AbZ** vor dem Aufkleben des Pflasters gereinigt werden muss, sollte dies mit Wasser erfolgen. Seifen, Öle, Lotionen oder andere Mittel, die die Haut reizen oder ihre Eigenschaften verändern könnten, dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor dem Aufkleben des Pflasters vollkommen trocken sein. Die Pflaster sollten vor der Anwendung kontrolliert werden. Zerschnittene, geteilte oder in irgendeiner Weise beschädigte Pflaster dürfen nicht verwendet werden.

Fentanyl AbZ wird sofort nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt.

Eine Berührung der Klebefläche des Pflasters ist zu vermeiden. Nach dem Entfernen der beiden Teile der Abziehfolie wird das transdermale Pflaster mit der flachen Hand für etwa 30 Sekunden fest auf die Applikationsstelle gedrückt, um sicherzugehen, dass das Pflaster vor allem an den Rändern vollständig mit der Haut Kontakt hat. Anschließend werden die Hände mit sauberem Wasser gewaschen.

Fentanyl AbZ sollte 72 Stunden lang ohne Unterbrechung getragen werden. Anschließend sollte nach Entfernen des transdermalen Pflasters ein neues Pflaster auf eine andere Hautstelle aufgeklebt werden. Vor dem Aufkleben eines neuen Pflasters auf dasselbe Hautareal sollten mehrere Tage vergehen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur als Bestandteil einer integrierten Schmerztherapie angewendet werden, in der der Patient angemessen medizinisch, sozial und psychologisch betreut wird.

Eine Behandlung mit **Fentanyl AbZ** sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind. Patienten, bei denen schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden, sollten nach Entfernen des Fentanyl-Pflasters für mindestens 24 Stunden oder, je nach klinischen Symptomen länger überwacht werden, da die Serumkonzentration von Fentanyl nur langsam abfällt; eine Abnahme der Serumkonzentration um 50 % tritt innerhalb von 17 (Spannweite 13–22) Stunden ein.

Fentanyl-Pflaster vor und nach dem Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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 AbZ** zu verordnen.

Das transdermale Pflaster darf nicht zerschnitten werden. Ein geteiltes, zerschnittenes oder in irgendeiner Weise beschädigtes Pflaster darf nicht angewendet werden.

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, Verwirrungs Zustände, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die erstgenannten sind vorübergehend und die Ursache sollte untersucht werden, falls die Symptome anhalten. Obstipation hingegen hält während der Behandlung an. All diese Effekte sind vorhersehbar und sollten daher berücksichtigt werden um die Behandlung zu optimieren, insbesondere die Obstipation. Oft sind Abhilfemaßnahmen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Durchbruchschmerzen

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

Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden können einige Patienten unter **Fentanyl AbZ** eine deutliche Atemdepression erleiden. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters noch bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression wächst mit der Fentanyl-Dosis (siehe Abschnitt 4.9). ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit bestehender Atemdepression darf Fentanyl nur vorsichtig und in reduzierter Dosis angewendet werden.

Gastrointestinaltrakt

Opiode erhöhen den Tonus und vermindern die propulsive Peristaltik der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. Die daraus resultierende verlängerte gastrointestinale Passagezeit kann für den Obstipationseffekt von Fentanyl verantwortlich sein. Die Patienten sollten über Maßnahmen zur Verhinderung der Obstipation aufgeklärt und die prophylaktische Anwendung von Laxativen in Betracht gezogen werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation angebracht. Wenn ein paralytischer Ileus vorliegt oder vermutet wird, muss die Anwendung von Fentanyl AbZ beendet werden.

Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven oder anderen Lungenerkrankungen kann Fentanyl schwerwiegendere 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, was jedoch bei Schmerztherapien in Zusammenhang mit Krebserkrankungen selten der Fall ist. Eine iatrogen induzierte Abhängigkeit nach Verabreichung von Opioiden ist selten. Patienten mit anamnestisch bekannter Drogen-, Arzneimittel- oder Alkoholabhängigkeit weisen im Rahmen einer Opioidtherapie ein erhöhtes Abhängigkeits- und Missbrauchspotential auf. Gleichwohl können auch Patienten mit einem erhöhten Risiko für Opioidmissbrauch mit Opioidpräparaten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung adäquat behandelt werden; diese Patienten müssen jedoch sorgfältig im Hinblick auf Anzeichen eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit überwacht werden. Fentanyl kann in ähnlicher Weise wie andere Opioid-Agonisten missbraucht werden. Jeder Missbrauch von Fentanyl Matrixpflastern kann zu einer Überdosierung und/oder zum Tod führen.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl AbZ sollte bei Patienten, die insbesondere anfällig für intrakranielle Effekte einer CO₂-Retention sein können, wie solche mit evident erhöhtem intrakraniellen Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht angewendet werden. Fentanyl Matrixpflaster sollte bei Patienten mit Hirntumoren vorsichtig angewendet werden.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen. **Fentanyl AbZ** sollte bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden.

Opiode können Hypotonie verursachen, speziell bei Patienten mit einer akuten Hypovolämie. Eine vorbestehende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte vor der Einleitung einer Behandlung mit Fentanyl Matrixpflastern therapeutisch ausgeglichen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, kann eine Einschränkung der Leberfunktion seine Elimination verzögern. Werden Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Fentanyl Matrixpflaster behandelt, müssen sie sorgfältig im Hinblick auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht werden; falls erforderlich, muss die Dosis reduziert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Weniger als 10 % Fentanyl werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Daten von Patienten mit Nierenversagen, die mit intravenösem Fentanyl behandelt wurden, legen nahe, dass das Verteilungsvolumen von Fentanyl durch Dialyse verändert werden könnte. Dies könnte die Serumkonzentrationen beeinflussen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten, wenn sie mit dem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis nötigenfalls reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Fieber/äußere Wärmeanwendung

Ein pharmakokinetisches Modell deutet darauf hin, dass die Fentanyl-Serumkonzentration bei einem Anstieg der Hauttemperatur auf 40 °C um etwa ein Drittel zunehmen könnte. Fiebernde Patienten müssen deshalb auf Opioid-Nebenwirkungen hin überwacht werden; falls erforderlich muss die Dosis reduziert werden. Eine temperaturabhängige Zunahme der Fentanylfreisetzung aus dem Trägersystem, die zu Überdosierungen und Todesfällen führen könnte, ist prinzipiell möglich. Eine klinisch-pharmakologische Studie an gesunden Erwachsenen ergab, dass Wärmeanwendung im Bereich des Pflasters zu einer Zunahme des durchschnittlichen AUC-Wertes von Fentanyl um 120 % und des mittleren C_{max}-Wertes um 61 % führte.

Alle Patienten sollten angewiesen werden, eine Exposition des Fentanyl-Pflasters gegenüber direkten äußeren Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Wärmendecken, beheizten Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, intensiven Sonnenbädern, Wärmflaschen, längeren heißen Wannenbädern, Saunen und heißen Whirlpools zu vermeiden.

Überempfindlichkeit

In Verbindung mit der Anwendung von Fentanyl wurde über Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock) berichtet.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Matrixpflaster und Cytochrom-P450-3A4-(CYP3A4-) Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Fentanylkonzentration im Plasma führen, der sowohl den erwünschten therapeutischen Effekt als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und eine schwere Atemdepression verursachen kann. In einem solchen Fall ist eine spezifische Behandlung und Überwachung des Patienten angezeigt. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Matrixpflaster und CYP3A4-Inhibitoren ohne engmaschige Überwachung des Patienten nicht zu empfehlen. Alle Patienten und insbesondere Patienten, die gleichzeitig Fentanyl Matrixpflaster und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, müssen auf Anzeichen einer Atemdepression hin überwacht werden; die Dosierung muss gegebenenfalls angepasst werden.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn **Fentanyl AbZ** 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 Serotonin-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, instabilen 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 eine schnelle Beendigung der **Fentanyl AbZ**-Gabe in Betracht gezogen 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).

Anwendung bei älteren Patienten

Aus Daten von Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl zeigt sich, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen und möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Werden ältere Patienten mit transdermalem Fentanyl behandelt, müssen sie sorgfältig überwacht und die Dosis, sofern erforderlich, reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

Transdermales Fentanyl soll bei **Opioid-naïven pädiatrischen Patienten** nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Unabhängig von der verabreichten transdermalen Fentanyldosis besteht die Gefahr einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation (siehe Abschnitt 4.2 „Pädiatrische Patienten“).

Es gibt keine Studien zur Anwendung von transdermalem Fentanyl bei Kindern unter 2 Jahren. Transdermales Fentanyl soll nur bei Opioid-toleranten Kindern ab 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren soll transdermales Fentanyl nicht angewendet werden.

Um ein versehentliches Verschlucken des Pflasters durch Kinder zu verhindern, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle von **Fentanyl AbZ** geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Das Haften des Pflasters sollte engmaschig überprüft werden.

Stillzeit

Da Fentanyl in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen während der Behandlung mit **Fentanyl AbZ** 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 gemischten Agonisten/Antagonisten

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

Doping

Die Anwendung von **Fentanyl AbZ Matrixpflaster** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Fentanyl AbZ Matrixpflaster** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer Substanzen mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem wie z. B. Opiode, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Muskelrelaxanzien, sedierender Antihistaminika und alkoholischer Getränke kann zusätzlich dämpfende Wirkungen hervorrufen; Hypoventilation, Hypotonie sowie erhebliche Sedierung, Koma und Todesfälle können auftreten. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung solcher Arzneimittel mit Fentanyl Matrixpflaster

tern eine spezifische Betreuung und Überwachung des Patienten geboten.

CYP3A4-Inhibitoren

Fentanyl, ein Arzneistoff mit hoher Clearance, wird rasch und extensiv, hauptsächlich von CYP3A4, metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Matrixpflaster und Cytochrom-P450-3A4-(CYP3A4-) Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann zu einem Anstieg der Fentanylkonzentration im Plasma führen, der sowohl den erwünschten therapeutischen Effekt als auch die Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und eine schwere Atemdepression verursachen kann. In einem solchen Fall ist eine spezifische Behandlung und Überwachung des Patienten angezeigt. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl Matrixpflaster und CYP3A4-Inhibitoren ohne engmaschige Überwachung des Patienten nicht zu empfehlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) kann zu einem Abfall der Plasmaspiegelkonzentrationen von Fentanyl und zu einer Verminderung der therapeutischen Wirkung führen. Dies kann eine Dosisanpassung des transdermalen Fentanyls notwendig machen. Nach dem Absetzen einer Behandlung mit einem CYP3A4-Induktor, nimmt die Wirkung des Induktors allmählich ab. Dies kann zu einem Anstieg der Plasmaspiegelkonzentrationen von Fentanyl führen, was zu einer Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen kann. Hierdurch kann eine schwere Atemdepression verursacht werden. In dieser Situation ist eine spezielle Patientenüberwachung und Dosisanpassung erforderlich.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Die Anwendung von Fentanyl Matrixpflaster wird bei Patienten, die mit MAO-Hemmern behandelt werden, nicht empfohlen. Über schwere und nicht vorhersehbare Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern einschließlich einer Potenzierung der Opioid-Wirkungen oder der serotonergen Effekte wurde berichtet. Daher sollte Fentanyl Matrixpflaster nicht innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung von gemischten Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese Substanzen weisen eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren, zugleich aber eine nur geringe intrinsische Aktivität auf, so dass sie die analgetische Wirkung von Fentanyl partiell antagonisieren und somit bei opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome hervorrufen können (siehe auch Abschnitt 4.4).

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fentanyl Pflastern bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine gewisse Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, obwohl festgestellt wurde, dass Fentanyl als i. v. Anästhetikum, die Plazenta in der frühen Schwangerschaft beim Menschen passiert. Es wurde über ein neonatales Entzugssyndrom bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter transdermales Fentanyl während der Schwangerschaft längerfristig angewandt hatten. Fentanyl-Pflaster sollten während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Eine Anwendung während der Geburt wird nicht empfohlen, weil Fentanyl-Pflaster nicht zur Behandlung von akuten oder postoperativen Schmerzen angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.3). Weil Fentanyl die Plazenta passiert, könnte die Anwendung von Fentanyl-Pflaster während der Geburt zudem zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

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

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

Fentanyl AbZ kann die geistige und/oder körperliche Befähigung zum Verrichten potentiell gefährlicher Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist besonders zu Beginn einer Behandlung, bei jeder Dosisänderung sowie bei Kombination mit Alkohol oder Tranquilizern zu erwarten. Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind nicht zwangsläufig eingeschränkt. Deshalb sollten die Patienten ihren Arzt fragen, ob die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanyl Matrixpflaster wurde an 1.854 Probanden untersucht, die in 11 klinischen Studien (Doppelblind-Studien zu Fentanyl Matrixpflaster [Placebo oder aktive Kontrolle] und/oder offene Studien zu Fentanyl Matrixpflaster [kein Placebo oder aktive Kontrolle]) wegen chronischer maligner oder nicht-maligner Schmerzen behandelt wurden. Bei allen Probanden

wurde mindestens ein Fentanyl Matrixpflaster angewendet und eine Erhebung sicherheitsrelevanter Daten durchgeführt. Anhand der gepoolten Sicherheitsdaten dieser klinischen Studien waren die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, Inzidenz in %): Übelkeit (35,7 %), Erbrechen (23,2 %), Obstipation (23,1 %), Somnolenz (15,0 %), Schwindel (13,1 %) und Kopfschmerzen (11,8 %).

Die in diesen klinischen Studien angegebenen UAW (einschließlich der oben genannten) sowie nach der Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen werden nachfolgend aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 6

Wie bei anderen Opioid-Analgetika kann es bei wiederholter Anwendung von Fentanyl Matrixpflaster zu Toleranzentwicklung sowie körperlicher und seelischer Abhängigkeit kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Opioid-Entzugserscheinungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Schüttelfrost) können bei einigen Patienten nach einer Umstellung von zuvor verschriebenen Opioid-Analgetika auf Fentanyl Matrixpflaster oder nach abruptem Abbruch der Therapie auftreten (siehe Abschnitt 4.2). Bei Neugeborenen, deren Mütter in der Schwangerschaft chronisch Fentanyl Matrixpflaster anwendeten, wurde in sehr seltenen Fällen über Entzugserscheinungen berichtet (siehe Abschnitt 4.6).

Pädiatrische Population

Das Nebenwirkungsprofil bei mit transdermale Fentanyl behandelten Kindern und Jugendlichen war dem Erwachsenen ähnlich. In der pädiatrischen Population war, abgesehen von dem bei der Anwendung von Opioiden zur Schmerzlinderung im Zusammenhang mit einer schwerwiegenden Erkrankung erwartetem, kein Risiko erkennbar, und es scheint bei ordnungsgemäßer Anwendung kein pädiatrisch-spezifisches Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von transdermale Fentanyl bei Kindern ab 2 Jahren zu geben. Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen in pädiatrischen Studien waren 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Kennzeichen einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, z.B. Lethargie, Koma, Atemdepression mit Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Cyanose. Andere Symptome können Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie oder Hypotonie sein. Anzeichen von Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miose, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom darstellt.

Behandlung

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

Für Erwachsene wird eine Initialdosis von 0,4–2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös empfohlen. Bei Bedarf kann eine ähnliche Dosis alle zwei bis drei Minuten injiziert, oder als kontinuierliche Infusion in Form von 2 mg in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) verabreicht werden. Die Infusionsrate sollte sich nach der zuvor verabreichten Bolus-Injektion und dem individuellen Ansprechen des Patienten richten. Ist eine intravenöse Verabreichung nicht möglich, kann Naloxonhydrochlorid auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung erfolgt der Wirkungseintritt langsamer als nach intravenöser Gabe. Die intramuskuläre Verabreichung wird länger andauern als die intravenöse Verabreichung.

Eine Atemdepression nach einer Überdosierung kann länger andauern als die Wirkung des Opioidantagonisten. Bei der intravenösen Verabreichung eines Antagonisten müssen die Applikationsintervalle sorgfältig gewählt werden, da es nach Entfernen des Pflasters zu einer „Re-Fentanylisierung“ (d.h. einem Wiederauftreten der narkotischen Wirkung) kommen kann; unter Umständen sind wiederholte Gaben oder auch eine kontinuierliche Naloxon-Infusion erforderlich. Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten.

Je nach klinischer Situation ist eine Sicherung der Atemwege mittels eines Güdel-Tubus oder ggf. endotrachealer Intubation angezeigt; nach Bedarf sind dementsprechend Sauerstoffzufuhr bzw. eine assistierte oder kontrollierte Beatmung erforderlich. Die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur und einer angemessenen Flüssigkeitszufuhr müssen gewährleistet werden.

Eine Intensivbehandlung kann – abhängig vom klinischen Zustand des Patienten – notwendig sein. Wenn eine schwere und anhaltende Hypotonie auftritt, sollte eine Hypovolämie in Betracht gezogen und mit einer geeigneten parenteralen Flüssigkeitstherapie behandelt werden.

System Organ-Klasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit				Anaphylaktischer Schock, Anaphylaktische Reaktionen, Anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit				
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depression, Angstzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen, Sedierung, Nervosität	Agitation, Desorientiertheit, Euphorie		Wahnideen, Erregungszustände	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesien	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonische und Grand-Mal-Anfälle), Amnesie, Sprachstörungen		Ataxie	
Augenerkrankungen				Miose	Amblyopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo				
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose	Arrhythmie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie	Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression, Atemnot	Apnoe, Hypoventilation		Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation	Diarrhoe, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus	Subileus, Schluckauf	Schmerzhafte Flatulenz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose, Pruritus, Ausschlag, Erythem*, Hautreaktionen am Ort der Verabreichung	Ekzema, allergische Dermatitis, Hauterkrankungen, Dermatitis, Kontaktdermatitis, Exanthem			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen	Muskelzuckungen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalt			Cystalgie, Oligurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion, Sexuelle Funktionsstörungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, periphere Ödeme, Asthenie, allgemeines Unwohlsein, Kältegefühl	Reaktionen am Verabreichungsort, grippale Symptome, veränderte Körpertemperatur-empfindung, Überempfindlichkeit am Verabreichungsort, Entzugserscheinungen	Dermatitis am Verabreichungsort, Ekzem am Verabreichungsort		

* Ausschlag, Erytheme und Pruritus verschwinden normalerweise innerhalb von einem Tag nach Entfernen des Pflasters.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
 Opioide; Phenylpiperidin-Derivate,
 ATC-Code: N02AB03

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum mit überwiegender Affinität zum μ -Rezeptor. 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.

Pädiatrische Population

Die Sicherheit von Fentanyl Matrixpflaster wurde in drei nicht-verblindeten Studien an 293 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit chronischen Schmerzen bewertet; davon waren 66 Patienten im Alter von 2 bis 6 Jahren. In diesen Studien wurde 30 bis 45 mg orales Morphin gegen ein transdermales Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12 Mikrogramm/h ersetzt. Bei 181 Patienten, die zuvor mit täglichen Opioid-Dosen von mindestens 45 mg oralem Morphin behandelt wurden, wurden Anfangsdosen von 25 Mikrogramm/h und höher angewendet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Aufkleben von **Fentanyl AbZ** wird Fentanyl kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch die Haut resorbiert.

Aufgrund der Polymer-Matrix und der Diffusion des Fentanyls durch die Hautschichten bleibt die Freisetzungsrate relativ konstant.

Resorption

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

Verteilung

Die Plasmaprotein-Bindung von Fentanyl beträgt 84 %.

Biotransformation

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

Elimination

Nach dem Abbruch der Therapie mit Fentanyl Matrixpflaster nehmen die Fentanyl-

Serumkonzentrationen allmählich ab – ungefähr um 50 % in 13–22 Stunden bei Erwachsenen und in 22–25 Stunden bei Kindern.

Die fortgesetzte Resorption von Fentanyl durch die Haut erklärt die langsamere Abnahme des Wirkstoffs aus dem Serum, als nach einer intravenösen Infusion.

Rund 75 % von Fentanyl werden, meist in Form von Metaboliten, in den Urin, weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Ungefähr 9 % der Dosis werden, primär als Metaboliten, in den Fäces gefunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Bei älteren und geschwächten Patienten kann die Clearance verringert sein, was zu einer verlängerten Halbwertszeit von Fentanyl führt.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen könnte die Clearance von Fentanyl auf Grund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance verändert sein und somit zu erhöhten Serum-Konzentrationen führen.

Pädiatrische Population:

Die Gewichts-korrigierte Clearance (l/h/kg) ist bei Kindern von 2 bis 5 Jahren um 82 % höher und bei Kindern von 6 bis 10 Jahren um 25 % höher als bei Kindern von 11 bis 16 Jahren, die in der Regel dieselbe Clearance haben wie Erwachsene. Diese Beobachtungen wurden bei der Festlegung der Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tier-Studien an Ratten haben eine reduzierte Fertilität, sowie eine erhöhte Mortalität der Föten gezeigt. Teratogene Effekte konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Kanzerogenitätsstudien (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit subkutaner Applikation) mit Fentanyl ergaben keine Befunde, die auf ein krebserzeugendes Potential hindeuten. Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fentanylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht (Matrix)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-methylacrylat]

Trägerfolie

Polypropylen
 blaue Drucktinte

Abziehfolie

Poly(ethylenterephthalat)folie (silikonisiert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist in einen separaten Beutel verpackt.

Die Verbundfolie enthält von außen nach innen folgende Schichten:

beschichtetes Papier, low density Polyethylen-Folie, Aluminium-Folie, Surlyn (thermoelastisches Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer).

Packung mit 5 transdermalen Pflastern

Packung mit 10 transdermalen Pflastern

Packung mit 20 transdermalen Pflastern

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Größere Mengen an Fentanyl verbleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster.

Hinweis für die Entsorgung

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 ZULASSUNGEN

AbZ-Pharma GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fentanyl AbZ 12 µg/h Matrixpflaster
 67334.00.00

Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster
 64708.00.00

Fentanyl AbZ 50 µg/h Matrixpflaster
 64709.00.00

Fentanyl AbZ 75 µg/h Matrixpflaster
 64710.00.00

Fentanyl AbZ 100 µg/h Matrixpflaster
 64711.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
Fentanyl AbZ 12 µg/h Matrixpflaster
 3. August 2007

Fentanyl AbZ 25/50/75/100 µg/h Matrixpflaster
 4. April 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

Fentanyl AbZ 12/25/50/75/100 µg/h Matrixpflaster
 30. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel
Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung für die Anwendung bei chronischen Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können, in der medizinischen Wissenschaft noch nicht ausreichend bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der AbZ-Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster

Für **Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster** wurden im Jahr 2003 zwei Bioverfügbarkeitsstudien an 28 bzw. 30 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

1. Einfachapplikation (single dose)

Pharmakokinetische Parameter von Fentanyl nach Einfachapplikation eines Pflasters von **Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster** bzw. Referenzpräparat:

	Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster (MW)	Referenzpräparat (MW)
AUC _{0–last} [h × pg/ml]	34 060,39	34 585,14
CV [%]	31,92	31,86
C _{max} [pg/ml]	624,54	700,01
CV [%]	32,94	31,46
t _{max} (± SD) [h]	31,07 (± 14,96)	25,60 (± 10,01)

AUC_{0–last} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von der Applikation bis zum letzten Messpunkt

CV coefficient of variation

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

MW geometrischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 98,48 %.

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

2. Mehrfachapplikation (multiple dose)

Pharmakokinetische Parameter von Fentanyl nach einer Mehrfachapplikation von **Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster** bzw. Referenzpräparat:

	Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster (MW)	Referenzpräparat (MW)
AUC _{ss0–t} [h × pg/ml]	34 365,31	34 175,50
CV [%]	42,31	29,15
C _{ssmax} [pg/ml]	718,37	741,25
CV [%]	93,71	28,37
PTF [%]	53,60	69,81
CV [%]	72,24	41,51
t _{ssmax} (± SD) [h]	25 (± 11)	32 (± 11)

AUC_{ss0–t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im steady state, ge-

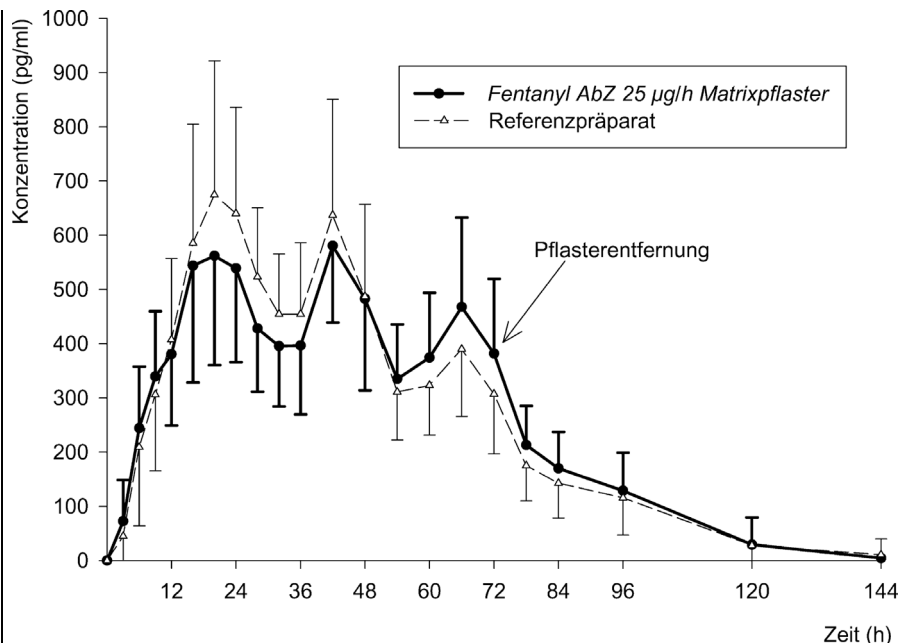


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Fentanyl nach Einfachapplikation von **Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster** bzw. Referenzpräparat.

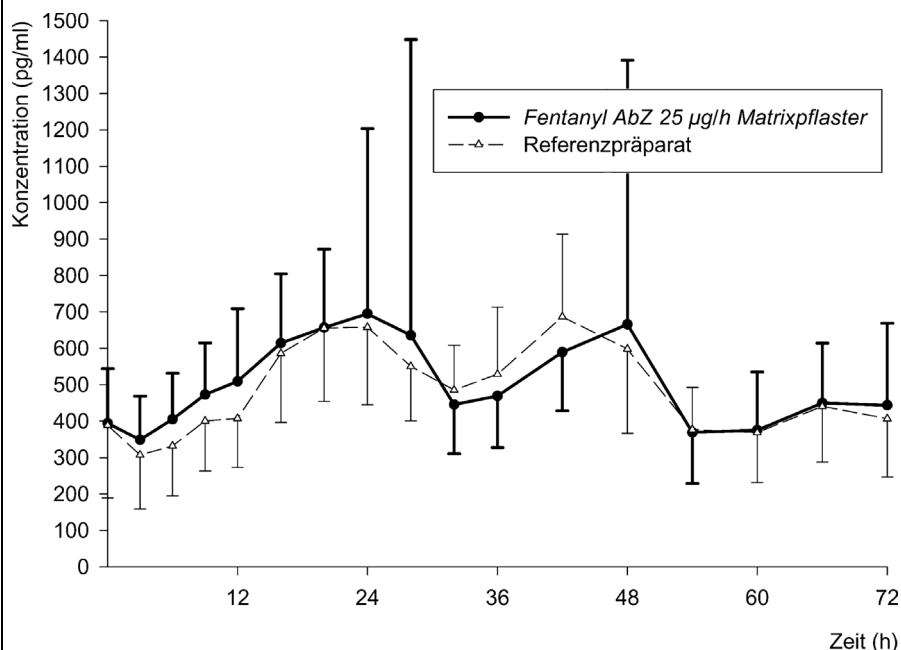


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Fentanyl nach mehrfacher Applikation von **Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster** bzw. Referenzpräparat – Verlauf nach letzter Applikation

messen vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt t
CV (%) coefficient of variation
C_{ssmax} maximale Plasmakonzentration im steady state
PTF peak trough fluctuation
t_{ssmax} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im steady state
SD Standardabweichung
MW geometrischer Mittelwert

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Fentanyl AbZ 25 µg/h Matrixpflaster** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 100,56 %.

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{ssmax} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.