



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Matrifen® 12 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster

Matrifen® 25 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster

Matrifen® 50 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster

Matrifen® 75 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster

Matrifen® 100 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Matrifen 12 Mikrogramm/Stunde:  
Jedes transdermale Pflaster enthält 1,38 mg Fentanyl in einem Pflaster von 4,2 cm<sup>2</sup> und setzt 12 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Matrifen 25 Mikrogramm/Stunde:  
Jedes transdermale Pflaster enthält 2,75 mg Fentanyl in einem Pflaster von 8,4 cm<sup>2</sup> und setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Matrifen 50 Mikrogramm/Stunde:  
Jedes transdermale Pflaster enthält 5,50 mg Fentanyl in einem Pflaster von 16,8 cm<sup>2</sup> und setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Matrifen 75 Mikrogramm/Stunde:  
Jedes transdermale Pflaster enthält 8,25 mg Fentanyl in einem Pflaster von 25,2 cm<sup>2</sup> und setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Matrifen 100 Mikrogramm/Stunde:  
Jedes Transdermale Pflaster enthält 11,0 mg Fentanyl in einem Pflaster von 33,6 cm<sup>2</sup> und setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Rechteckiges, durchsichtiges Pflaster auf einer abziehbaren Schutzfolie. Die abziehbare Schutzfolie ist größer als das Pflaster.

Die Pflaster sind mit einem farbigen Aufdruck mit dem Handelsnamen und der Stärke gekennzeichnet:

Matrifen 12 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster: brauner Aufdruck  
Matrifen 25 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster: roter Aufdruck  
Matrifen 50 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster: grüner Aufdruck  
Matrifen 75 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster: hellblauer Aufdruck  
Matrifen 100 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster: grauer Aufdruck

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Erwachsene:*

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

*Kinder:*

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Matrifen setzt den aktiven Wirkstoff über 72 Stunden frei. Die Freisetzungsrate von Fentanyl beträgt 12, 25, 50, 75 und 100 Mikrogramm/Stunde bei einer entsprechenden Oberfläche von 4,2; 8,4; 16,8; 25,2 und 33,6 cm<sup>2</sup>.

Die benötigte Dosierung von Fentanyl wird individuell eingestellt und sollte nach jeder Anwendung regelmäßig überprüft werden.

#### Auswahl der Initialdosis

Die Dosierung basiert auf dem vorhergehenden Opioid-Gebrauch des Patienten und berücksichtigt mögliche Toleranzentwicklungen, Begleitmedikation, den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten sowie die Schwere seiner Erkrankung.

#### Erwachsene:

##### Opioid-tolerante Patienten

Die Umstellung von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Matrifen erfolgt unter Beachtung der „Umrechnung der äquivalenten analgetischen Wirksamkeit“ (Tabelle 1). Die Dosierung kann bei Bedarf in Schritten von 12 oder 25 Mikrogramm/Stunde herauf oder herab titriert werden, um die niedrigste notwendige Fentanylmenge, in Abhängigkeit des Ansprechens und der Erfordernisse zur Schmerzstillung des Patienten, zu erhalten.

##### Opioid-naive Patienten

Die Initialdosis von 12 Mikrogramm/Stunde sollte nicht überschritten werden, wenn das Ansprechen auf Opioiden zur Schmerzstillung noch nicht bekannt ist.

Bislang gibt es nur wenig klinische Erfahrungen über den Einsatz von fentanylhaltigen transdermalen Pflastern an opioid-naiven Patienten. Falls eine Therapie mit Matrifen indiziert ist, wird zunächst eine äquianalgetische Auftitration mit geringen Dosen sofort freisetzender Opioiden (z.B. Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Tramadol und Codein) bis zu einer Dosierung äquivalent zu einem Pflaster empfohlen. Diese Patienten können dann auf Matrifen transdermale Pflaster umgestellt werden. Bei Bedarf kann die Dosis in 12 oder 25 Mikrogramm/Stunde-Schritten herauf- oder herabtitriert werden, um die niedrigste notwendige Fentanyl-dosis, in Abhängigkeit des Ansprechens und der Erfordernisse zur Schmerzstillung des Patienten, zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*).

#### Umrechnung der äquivalenten analgetischen Wirksamkeit

1. Berechnung des Analgetikabedarfs der letzten 24 Stunden.
2. Dieser Bedarf wird gemäß Tabelle 1 in die äquivalente analgetische orale Morphindosis umgerechnet. Alle in dieser Tabelle genannten intramuskulären und oralen Dosierungen werden einer äqui-

valenten analgetischen Wirksamkeit von 10 mg Morphin i.m. zugeordnet.

3. Die Dosis von Matrifen, welche dem äquivalenten 24-Stundenbedarf von Morphin entspricht, wird gemäß Tabelle 2 auf Seite 2 oder Tabelle 3 auf Seite 2 wie folgt ermittelt:

Tabelle 2 trifft auf Erwachsene zu, die über mehrere Wochen stabil auf Morphin oder andere sofort-freisetzende Opioiden eingestellt wurden und eine Opioid-Rotation benötigen (das Umrechnungsverhältnis zwischen oralem Morphin und transdermale Fentanyl beträgt ca. 150:1).

Tabelle 3 trifft auf stark opioid-tolerante Patienten zu, die bereits über eine lange Zeit auf eine stabile und gut verträgliche Opioid-Therapie eingestellt wurden und eine Opioid-Rotation benötigen (das Umrechnungsverhältnis zwischen oralem Morphin und transdermale Fentanyl beträgt ca. 100:1).

Tabellen 2 und 3 sollten nicht eingesetzt werden, um von transdermale Fentanyl auf eine andere Opioid-Behandlung zu wechseln.

Tabelle 1: Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung

Name des Wirkstoffs	Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung (mg)	
	i. m.*	oral
Morphin	10	30–40 (bei wiederholter Anwendung)** 60 (Einzel-dosis oder gelegentliche Anwendung)
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	30

\* Basierend auf Studien mit Einzeldosen, in welchen die i. m.-Applikation jeder der oben genannten Wirkstoffe mit Morphin verglichen wurde, um einen äquivalenten Effekt zu erzielen. Bei einem Wechsel von parenteraler zu oraler Applikation sind orale Darreichungsformen bevorzugt.

\*\* Das Effektivitätsverhältnis von 3:1, bezogen auf die i. m./orale Anwendung von Morphin, basiert auf einer Studie, die an Patienten mit chronischen Schmerzen ermittelt wurde.

Eine vorangegangene analgetische Therapie sollte vom Zeitpunkt der Applikation des ersten Pflasters langsam ausschleichend titriert werden bis der analgetische

Tabelle 2: Empfohlene Initialdosen von Matrifen, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (bei Patienten, die mit oralem Morphin oder sofort freisetzen Opioiden für mehrere Wochen stabilisiert wurden und eine Opioid-Rotation benötigen)\*

Orale Morphin-Dosis über 24 Stunden (mg/Tag)	Dosis von Matrifen transdermale Pflaster Mikrogramm/Stunde
< 44	12
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
945–1.034	275
1.035–1.124	300

Die Umrechnungsschemata beruhen auf klinischen Studien. Schemata, die auf anderen klinischen Studien basieren, erwiesen sich in der klinischen Praxis hilfreich und können auch verwendet werden.

Tabelle 3: Empfohlene Initialdosen von Matrifen, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (bei Patienten, unter einer bestehenden stabilen und gut verträglichen Opioid-Langzeittherapie, welche einer Opioid-Rotation bedürfen)

Orale Morphin-Dosis über 24 Stunden (mg/Tag)	Dosis von Matrifen transdermale Pflaster Mikrogramm/Stunde
< 44	12
45–89	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

Effekt von Matrifen erreicht wird. Sowohl für opioid-tolerante als auch für opioid-naive Patienten sollte die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von Matrifen nicht durchgeführt werden, bevor das Pflaster nicht 24 Stunden getragen wurde, da innerhalb dieser Zeit die Fentanyl-Serumkonzentration allmählich ansteigt.

#### Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen eines Gleichgewichtes zwischen analgetischer Wirkung und Verträglichkeit individuell titriert werden. Bei Patienten, die einen deutlichen Wirkungsverlust während 48–72 Stunden nach Applikation bemerken, kann ein Austausch bereits nach 48 Stunden notwendig sein. Für eine Dosistitration im niedrig dosierten Bereich ist die Dosis von 12 Mikrogramm/Stunde geeignet. Wenn die schmerzstillende Wirkung am Ende der initialen Applikationsperiode ungenügend ist, kann die Dosis nach 3 Tagen erhöht werden, bis der gewünschte

Effekt für jeden Patienten erreicht wird. Eine zusätzliche Dosisanpassung sollte normalerweise in 12 Mikrogramm/Stunde oder 25 Mikrogramm/Stunde-Schritten durchgeführt werden, wobei die zusätzlichen Erfordernisse zur Schmerzstillung und der Schmerzstatus des Patienten berücksichtigt werden sollten. Es kann mehr als ein Pflaster für eine Dosisanpassung oder für Dosierungen größer als 100 Mikrogramm/Stunde angewendet werden. Für die Patienten können periodisch zusätzliche, schnell wirkende Analgetika bei Durchbruchschmerzen erforderlich sein. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung oder eine alternative Verabreichung von Opioiden sollten in Betracht gezogen werden, wenn die Matrifen-Dosis von 300 Mikrogramm/Stunde überschritten wird.

Opioid-Entzugserscheinungen (siehe Abschnitt 4.8 *Nebenwirkungen*) wurden trotz geeigneter analgetischer Wirksamkeit beim Wechsel von einer Langzeitbehandlung mit

Morphin zu transdermale Fentanyl berichtet. Im Fall von Entzugserscheinungen wird empfohlen, diese mit kurzwirksamen Morphin in niedrigen Dosen zu behandeln.

#### Absetzen von Matrifen

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 % (siehe Abschnitt 5.2) abgefallen ist. Als eine generelle Regel sollte das Absetzen von Opioid-Analgetika schrittweise erfolgen, um Entzugssymptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Angst und Muskelzucken) zu vermeiden.

Tabelle 2 und Tabelle 3 sollen nicht zur Umrechnung von Matrifen auf andere Therapien eingesetzt werden, um eine Überschätzung der neuen analgetischen Dosis und eine mögliche Überdosierungen zu vermeiden.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Ältere oder kachektische Patienten sollten sorgfältig beobachtet und, wenn nötig, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten sorgfältig auf Hinweise einer Überdosierung überwacht und die Dosis, falls erforderlich, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Anwendung bei Patienten mit Fieber

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Fieber kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 16 Jahren ist identisch mit der Dosierung für Erwachsene.

Dosierung bei Kindern von 2 bis 16 Jahren: Matrifen sollte ausschließlich bei **opioid-toleranten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis 16 Jahren)** angewendet werden, die zuvor mit mindestens 30 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag behandelt worden sind. Bei einer Umstellung von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Matrifen sind bei pädiatrischen Patienten die in Tabelle 1 „Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung“ und Tabelle 4 „Empfohlene Initialdosis von Matrifen, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis“ aufgeführten Angaben zu beachten.

Tabelle 4: Empfohlene Initialdosis von Matrifen, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis<sup>1</sup>

Orale Morphin-Dosis in 24 Stunden (mg/Tag)	Dosis von Matrifen transdermale Pflaster-Mikrogramm/Stunde
Für pädiatrische Patienten <sup>2</sup>	Für pädiatrische Patienten <sup>2</sup>
30–44	12
45–134	25

<sup>1</sup> In klinischen Studien wurden die täglichen oralen Morphin-Dosen zur Berechnung

der äquivalenten Matrifenpflaster-Dosis herangezogen.

- <sup>2</sup> Die Umrechnung von Matrifen-Dosen größer als 25 Mikrogramm/h ist für Erwachsene und pädiatrische Patienten identisch.

Für Kinder, die täglich mehr als 90 mg orales Morphinäquivalent erhalten, sind derzeit nur begrenzt Daten aus klinischen Studien vorhanden. In diesen pädiatrischen Studien wurde die benötigte Wirkstärke des transdermalen Pflasters konservativ berechnet: 30 bis 44 mg orales Morphin oder Opioid-Äquivalent pro Tag wurde durch ein Fentanylpflaster 12 Mikrogramm/Stunde ersetzt. Dabei ist zu beachten, dass diese Umrechnungsempfehlung für Kinder nur für die Umstellung von oral verabreichtem Morphin (oder Morphinäquivalent) auf fentanylhaltige Pflaster gilt. Das Umrechnungsschema darf nicht für die Umstellung von Fentanyl auf andere Opioide angewendet werden, da es in diesem Fall zur Überdosierung kommen könnte.

Während der ersten 24 Stunden wird der analgetische Effekt von Matrifen nicht optimal sein. Daher sollten die Patienten in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Matrifen die bisherige Dosis des bis dahin verabreichten Analgetikums erhalten. In den nächsten 12 Stunden sollten diese Schmerzmittel bedarfsorientiert verabreicht werden.

Da die höchsten Fentanyl-Serumspiegel nach 12 bis 24 Stunden erreicht werden, wird eine Überwachung des Patienten hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen – z. B. Hypoventilation – für mindestens 48 Stunden nach Beginn der Matrifen-Therapie oder einer Dosissteigerung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*).

#### *Dosisanpassung und Erhaltungsdosis*

Bei nicht ausreichender Analgesie sollte zusätzlich zu Matrifen Morphin oder ein anderes kurz wirksames Opioid verabreicht werden. In Abhängigkeit des zusätzlichen analgetischen Bedarfs und des Schmerzstatus des Kindes kann die Dosierung erhöht werden. Die Dosisanpassungen sollten dann in Schritten von 12 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde vorgenommen werden.

#### Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung.

Matrifen sollte auf eine flache Stelle des Rumpfes oder des Oberarms, auf nicht irritierte und nicht bestrahlte Haut aufgeklebt werden. Bei Kleinkindern sollte das Pflaster auf den oberen Rücken angebracht werden, damit es vom Kind nicht entfernt werden kann. Um Haare zu entfernen, sollte eine Schere anstelle eines Rasierers verwendet werden, bevor das Pflaster aufgebracht wird.

Falls erforderlich, kann die Fläche vor dem Aufkleben des Pflasters mit Wasser gereinigt werden. Seifen, Öle, Lotionen, Alkohol oder andere Substanzen, die die Haut irritieren oder ihre Struktur beeinflussen können, sollten nicht verwendet werden. Die Haut sollte vollständig trocken sein, bevor das Pflaster aufgeklebt wird.

Vor dem Einsatz sollten die Pflaster kontrolliert werden. Das transdermale Pflaster darf nicht geteilt oder zerschnitten werden (siehe Abschnitt 4.4). Geteilte, zerschnittene oder auf jegliche Weise beschädigte Pflaster sollten nicht angewendet werden.

Da das transdermale Pflaster nach außen hin durch eine wasserdichte Abdeckfolie geschützt wird, kann es auch beim Duschen getragen werden.

Durch Falten der Kerbung (an der Pfeilspitze auf der Folienbeschriftung) und anschließend vorsichtigen Ziehen der Folie werden Matrifenpflaster von der Schutzfolie gelöst. Bei Gebrauch von Scheren ist darauf zu achten, dass direkt neben der versiegelten Kante geschnitten wird, um das innenliegende Pflaster nicht zu beschädigen.

Das Matrifenpflaster sollte sofort nach der Entnahme aus der Schutzfolie aufgeklebt werden, wobei eine Berührung der Klebefläche möglichst vermieden werden sollte. Das Pflaster wird hierzu mit der Handfläche für ca. 30 Sekunden fest angedrückt, dabei sollte besonders auf die Befestigung der Ecken geachtet werden. Gelegentlich kann eine zusätzliche Fixierung des Pflasters erforderlich sein. Anschließend sollten die Hände mit klarem Wasser gewaschen werden.

Das Matrifenpflaster sollte ununterbrochen 72 Stunden angewendet werden, bevor es ausgetauscht wird. Ein neues Pflaster sollte stets an einer neuen Hautstelle appliziert werden. Es sollten mindestens 7 Tage vergehen, bevor an derselben Hautstelle wieder ein Pflaster aufgebracht wird. Hinweise zur Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Matrifenpflaster dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fentanyl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akutem oder postoperativem Schmerz: eine Dosisstratagem ist während einer Kurzzeitanwendung nicht möglich und es besteht die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation.
- Schwerer Atemdepression.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten, bei denen schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet werden, sollten nach Entfernen des transdermalen Matrifenpflasters bis zu 24 Stunden lang überwacht werden, da die Serumkonzentration von Fentanyl graduell abnimmt und erst nach 17 Stunden um etwa 50 % reduziert ist (Zeitspanne von 13 bis 22 Stunden).

Transdermale Fentanyl-Pflaster sind vor und nach der Anwendung für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Matrifenpflaster dürfen nicht geteilt oder zerschnitten werden. Ein zerteiltes, zerschnittenes oder beschädigtes Pflaster darf nicht mehr angewendet werden.

#### *Atemdepression*

Wie auf alle potenten Opioide können einige Patienten auf das transdermale Fentanylpflaster mit einer signifikanten Atemdepression reagieren. 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 steigender Fentanyl-Dosis (siehe Abschnitt 4.9 *Überdosierung betreffend einer Atemdepression*). ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verstärken (siehe Abschnitt 4.5 *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*).

#### *Serotonin-Syndrom*

Die gleichzeitige Anwendung von Matrifen mit Arzneimitteln, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen, sollte unter Vorsicht erfolgen.

Die Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann bei gleichzeitigem Einsatz mit serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und Arzneimitteln, die den Serotonin-Metabolismus beeinträchtigen (wie Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten. Das Serotonin-Syndrom kann sich durch eine Änderung der mentalen Verfassung (z. B. Unruhe, Halluzinationen, Koma), vegetativen Instabilität (z. B. Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Hyperthermie), neuromuskulären Abnormalitäten (z. B. Hyperreflexie, fehlende Koordination, Rigidität) und/oder gastrointestinalen Symptomen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) zeigen.

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom ist die Beendigung der Matrifen-Anwendung zu erwägen.

#### *Chronische Lungenerkrankungen*

Bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven oder einer anderen Lungenerkrankung kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Atemantrieb verringern und den Atemwegswiderstand erhöhen.

#### *Drogenabhängigkeit und Missbrauchspotential*

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden, wie Fentanyl, können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln. Iatrogene Abhängigkeiten aufgrund der Anwendung von Opioiden sind selten. Patienten mit einer Vorgeschichte von Arzneimittel-Abhängigkeit oder Alkoholmissbrauch tragen ein erhöhtes Risiko, eine Abhängigkeit von Opioiden zu entwickeln bzw. deren Missbrauch zu begehen. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Opioid-Missbrauch können dennoch angemessen mit retardierten Opioid-Zubereitungen behandelt werden. Solche Patienten sollten jedoch auf Zeichen von Fehlgebrauch, Missbrauch oder Abhängigkeit hin überwacht werden. Fentanyl kann in ähnlicher Weise wie andere Opioid-Agonisten missbraucht werden. Missbrauch oder absichtlicher Fehlgebrauch von Matrifenpflastern kann zu Überdosierung und/oder Tod führen.



#### *Erhöhter intrakranieller Druck*

Matrifen sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die besonders anfällig für intrakranielle Effekte einer CO<sub>2</sub>-Retention sein können, wie solche mit Anzeichen für erhöhten intrakraniellen Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma. Fentanyl sollte bei Patienten mit Gehirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Herzerkrankungen*

Fentanyl kann eine Bradykardie hervorrufen und sollte daher bei Patienten mit Bradyarrhythmie mit Vorsicht angewendet werden. Opioide können eine Hypotonie verursachen, insbesondere bei Patienten mit akuter Hypovolämie. Zugrundeliegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit Matrifenpflastern korrigiert werden.

#### *Leberfunktionsstörungen*

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, können Patienten mit einer Leberfunktionsstörung eine verlangsamte Elimination aufweisen. Wenn Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion transdermale Fentanylpflaster erhalten, sollten sie daher sorgfältig auf Anzeichen von Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Fentanyl-Dosis, wenn nötig, reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2 *Pharmakokinetische Eigenschaften*).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Weniger als 10% Fentanyl werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit transdermalen Fentanylpflastern behandelt werden, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Fentanyl beobachtet und die Dosis nötigenfalls reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2 *Pharmakokinetische Eigenschaften*).

#### *Fieber/äußere Wärmeanwendung*

Ein pharmakokinetisches Modell impliziert, dass Fentanyl-Serumkonzentrationen um ein Drittel steigen können, wenn die Hauttemperatur auf 40 °C ansteigt. Patienten mit Fieber sollten daher auf Opioid-Nebenwirkungen hin überwacht und die Dosis nötigenfalls angepasst werden. Es besteht die Gefahr einer temperaturabhängigen Erhöhung der Fentanylresorption, die zur Überdosierung und zum Tod führen kann. Eine klinisch-pharmakologische Studie an gesunden Erwachsenen zeigte, dass ein Aussetzen des Matrifenpflasters einer äußeren Wärmequelle die durchschnittlichen Fentanyl-AUC-Werte um 120 % und die durchschnittlichen C<sub>max</sub>-Werte um 61 % erhöht.

Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Applikationsstelle während der Anwendung des Pflasters, nicht einer direkten äußeren Wärmequelle auszusetzen wie Heizkissen, elektrische Heizdecken, geheizte Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, intensives Sonnenbaden, Wärmflaschen, langen heißen Bädern, Sauna und heißen Whirlpools, da eine temperaturabhängig erhöhte Fentanyl-Freisetzung aus dem Pflaster möglich ist.

#### *Interaktion mit anderen Arzneimitteln*

Interaktion mit CYP3A4 Inhibitoren  
Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Erythromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) kann eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Fentanyl zur Folge haben. Dies kann die Wirkungen und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und eine schwerwiegende Atemdepression verursachen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl und CYP3A4 Inhibitoren nicht empfohlen, außer der Patient unterliegt einer besonderen Überwachung. Patienten, insbesondere jene, die mit transdermalem Fentanyl und CYP3A4 Inhibitoren behandelt werden, sollten auf Anzeichen von Atemdepression überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

#### *Ältere Patienten*

Daten aus Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl zeigen, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen und möglicherweise empfindlicher auf den Wirkstoff reagieren als jüngere Patienten. Ältere Patienten, die transdermale Fentanylpflaster anwenden, sollten sorgfältig auf Toxizitätsanzeichen von Fentanyl beobachtet und die Dosis, sofern erforderlich, reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2 *Pharmakokinetische Eigenschaften*).

#### *Gastrointestinaltrakt*

Opioide erhöhen den Tonus und verringern die antreibende Kontraktion der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes. Dies führt zu einer Verlängerung der gastrointestinalen Passagedauer und kann für die konstipierende Wirkung verantwortlich sein. Patienten sollten auf Möglichkeiten zur Vermeidung von Obstipationen hingewiesen und eine prophylaktische Anwendung von Laxantien sollte in Betracht gezogen werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation geboten. Bei bestehendem paralytischen Ileus oder Verdacht darauf, sollte die Behandlung mit Matrifen abgebrochen werden.

#### *Versehentliche Exposition während der Anwendung*

Durch das Teilen des Bettes oder engen physischen Kontakt kann eine versehentliche Exposition vom Fentanylpflaster des Anwenders auf die Haut eines Nicht-Anwenders (insbesondere Kinder) erfolgen, welche in einer Opioid-Überdosis beim Nicht-Anwender resultieren kann (siehe Abschnitt 4.9 *Überdosierung*).

#### *Anwendung in der Pädiatrie*

Matrifen darf nicht bei **opioid-naiven pädiatrischen Patienten** angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 *Dosierung und Art der Anwendung*). Die Gefahr einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation ist auch bei der Einstellung auf die niedrigste Stärke eines Matrifenpflasters gegeben.

Bei Kindern unter 2 Jahren wurden transdermale Fentanylpflaster nicht untersucht. Matrifen sollte ausschließlich bei opioid-

toleranten Kindern ab 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2. Matrifen darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden).

Um einem versehentlichen Verschlucken des Pflasters durch Kinder vorzubeugen, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle für Matrifen geboten (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6) und die Haftung des Pflasters sorgfältig zu überprüfen.

#### *Stillzeit*

Fentanyl geht in die Muttermilch über. Daher darf während der Behandlung mit transdermalem Fentanyl nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### *Patienten mit Myasthenia gravis*

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

#### *Gleichzeitige Anwendung von Agonisten/Antagonisten-Kombinationen*

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Arzneimittel, einschließlich Opioide, Sedativa, Hypnotika, Allgemein-Anästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Muskelrelaxantien, sedierender Antihistaminika und alkoholischer Getränke kann eine zusätzlich dämpfende Wirkung hervorrufen. Es können Hypoventilation, Hypotonie und erhebliche Sedierung, Koma oder Tod folgen. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel und der transdermalen Fentanylpflaster eine besondere Vorsicht und die Überwachung des Patienten.

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

Die gleichzeitige Anwendung von transdermalen Fentanylpflastern mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem, und Amiodaron) kann eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Fentanyl zur Folge haben. Dies kann die Wirkungen und die Nebenwirkungen verstärken und verlängern sowie eine schwerwiegende Atemdepression verursachen. In solchen Fällen ist eine besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von transdermalen Fentanylpflastern und CYP3A4-Inhibitoren wird nicht empfohlen, außer der Patient unterliegt einer besonderen Überwachung (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*).

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) kann zu einem Abfall der Fentanyl-Plasmakonzentration und einem reduzierten therapeutischen

Effekt führen. Dies kann eine Dosisanpassung des transdermalen Fentanyl erfordern. Nach Absetzen des CYP3A4 Induktors vermindert sich der Effekt des Induktors schrittweise und es kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Fentanyl kommen, welches sowohl den therapeutischen als auch den unerwünschten Effekt verstärken bzw. verlängern und eine schwerwiegende Atemdepression hervorrufen kann. Falls erforderlich muss in diesem Fall eine genaue Überwachung und Dosisanpassung durchgeführt werden.

#### *Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)*

Transdermale Fentanyl-Pflaster werden für Patienten, die gleichzeitig eine Behandlung mit MAOI benötigen, nicht empfohlen. Schwerwiegende und nicht vorhersehbare Interaktionen mit MAOI wie Verstärkung der opioiden oder serotonergen Wirkungen wurden berichtet. Fentanyl darf daher innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAOI nicht angewendet werden.

#### *Serotonerge Arzneimittel*

Die gleichzeitige Anwendung von Matrifen mit serotonergen Substanzen wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohlichen Zustands, erhöhen.

#### *Gleichzeitige Anwendung von Agonisten/Antagonisten-Kombinationen*

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe weisen eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren mit relativ geringer intrinsischer Aktivität auf. Daher werden die analgetischen Wirkungen von Fentanyl teilweise antagonisiert, wodurch Entzugserscheinungen bei opioid-abhängigen Patienten hervorgerufen werden können (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von transdermale Fentanyl an schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 *Präklinische Daten zur Sicherheit*). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, obwohl gezeigt wurde, dass i.v.-appliziertes Fentanyl die Plazenta in der Frühschwangerschaft durchquert. Bei einer Langzeitbehandlung mit transdermale Fentanyl während der Schwangerschaft wurde von Entzugserscheinungen bei Neugeborenen berichtet. Deshalb sollten transdermale Fentanylpflaster während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern dies nicht unbedingt erforderlich ist.

Die Anwendung von transdermale Fentanyl während der Wehen und der Geburt wird nicht empfohlen, da die Pflaster nicht zur Behandlung von akutem oder postoperativem Schmerz geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*). Darüber hinaus passiert Fentanyl die Pla-

zenta. Daher kann die Anwendung von transdermale Fentanyl während der Geburt zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen.

#### *Stillzeit*

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann eine Sedierung und Atemdepression beim gestillten Säugling verursachen. Daher soll während der Anwendung von Matrifen und für mindestens 72 Stunden nach dem Entfernen des Pflasters nicht gestillt werden.

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

Transdermales Fentanyl kann psychische und physische Fähigkeiten beeinflussen, die für die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen notwendig sind.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von Matrifenpflastern wurde in 1.854 Patienten untersucht, die in 11 klinischen Studien (Doppelblind-Studien) mit Placebo oder aktiver Kontrolle und/oder offenen Studien ohne aktive Kontrollgruppe zur Therapie von chronischem Tumor- und nicht Tumorschmerzen teilgenommen haben. Diese Patienten haben mindestens eine Dosis des transdermalen Fentanyls erhalten und Daten zur Verträglichkeit generiert. Auf der Basis der in diesen Studien gesammelten Sicherheitsdaten wurden als die häufigsten Nebenwirkungen (mit %-u-aler Inzidenz): Übelkeit (35,7 %), Erbrechen (23,2 %), Verstopfung (23,1 %), Schläfrigkeit (15,0 %), Schwindel (13,1 %), und Kopfschmerzen (11,8 %) beschrieben.

Die während dieser Studien beobachteten Nebenwirkungen sowie die in der Postmarketing-Phase gesammelten Erfahrungen zur Anwendung von Fentanylpflastern, inklusive der oben genannten Nebenwirkungen, sind in der Tabelle 5 aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	(≥ 1/10)
Häufig:	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich:	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten:	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten:	(< 1/10.000)
Nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren klinischen Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

Wie bei anderen opioiden Analgetika können während einer Langzeitbehandlung mit Fentanyl Gewöhnung, physische und psychische Abhängigkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*).

Opioid-Entzugserscheinungen (z.B. Nausea, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände und Schüttelfrost) können bei einigen Patienten nach einer Umstellung von zuvor verschriebenen Opioid-Analgetika zu transdermale Fentanylpflaster oder nach einem abrupten Absetzen der Therapie auftreten (siehe Abschnitt 4.2). Fälle von Entzugserscheinungen bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft dau-

erhaft Fentanylpflaster angewendet haben, wurden sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.6).

#### *Kinder und Jugendliche*

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die mit transdermalen Fentanylpflastern behandelt wurden, entsprach dem von Erwachsenen. Neben den bei der Opioid-Behandlung von schwer kranken Kindern zur Schmerzlinderung üblicherweise zu erwartenden Nebenwirkungen wurden keine weiteren kinderspezifischen Risiken bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von transdermalen Fentanylpflastern bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren bekannt. Sehr häufig beobachtete Nebenwirkungen in pädiatrischen klinischen Studien waren Fieber, Erbrechen und Übelkeit.

Die Sicherheit von transdermalen Fentanylpflastern wurde in 3 klinischen Studien zur Behandlung von chronischen oder anhaltenden Schmerzen maligner oder nicht maligner Ursache an 289 Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre), untersucht. Diese Teilnehmer erhielten mindestens eine Dosis eines fentanylhaltigen transdermalen Pflasters und die Verträglichkeit wurde überprüft. Obwohl in den Einschlusskriterien der pädiatrischen Studien ein Alter von mindestens 2 Jahre festgelegt wurde, erhielten 2 Teilnehmer ihre erste Dosis im Alter von 23 Monaten.

Basierend auf den gesammelten Sicherheitsdaten der 3 klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen waren die häufigsten (d.h. ≥ 10 % Inzidenz) Nebenwirkungen (mit %-u-aler Inzidenz): Erbrechen (33,9 %), Übelkeit (23,5 %), Kopfschmerz (16,3 %), Obstipation (13,5 %), Durchfall (12,8 %) und Juckreiz (12,8 %). Tabelle 6 zeigt alle gemeldeten Nebenwirkungen, die während der o.g. klinischen Studien bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit transdermalen Fentanylpflastern aufgetreten sind.

Dabei wurden die in Tabelle 6 auf Seite 7 gelisteten Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit analog Tabelle 5 zugeordnet.

#### 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  
53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

#### *Symptome*

Die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung sind eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Dabei ist die Atemdepression die schwerwiegendste Auswirkung.

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern

Systemorganklassen	Nebenwirkungen				
	Häufigkeitsangaben				
	Sehr Häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit			Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depression, Angstgefühle, Verwirrtheit, Halluzination	Agitiertheit, Desorientiertheit, Euphorie		
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesie	Hypästhesie, Krampfanfälle (inklusive klonische und Grand-mal Anfälle), Amnesie, verringerter Bewusstseinszustand, Bewusstseinsverlust		
Augenerkrankungen				Miosis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo			
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Cyanose		
Gefäßerkrankungen		Hypertension	Hypotension		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression, Atemnot	Apnoe, Hypoventilation	Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation	Durchfall, Mundtrockenheit, abdominale Schmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Dyspepsie	Ileus	Subileus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrosis, Pruritus, Exanthem, Erythem	Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankungen, Dermatitis, Kontaktdermatitis		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelzuckungen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion, Sexuelle Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, periphere Ödeme, Kraftlosigkeit, Unwohlsein, Kältegefühl	Reaktionen der Applikationsstelle, grippeähnliche Symptome, Körpertemperaturschwankungen, Überempfindlichkeit der Applikationsstelle, Entzugserscheinungen, Fieber	Dermatitis der Applikationsstelle, Ekzem	

#### Behandlung

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

Eine Atemdepression aufgrund einer Überdosierung mit Fentanyl kann länger andauern als die Wirkung des Opioid-Antagonisten. Das Intervall zwischen i.v. verabreichten Dosen des Antagonisten sollte daher sorgfältig gewählt werden, aufgrund der Möglichkeit einer Re-Narkotisierung

durch Fentanyl nach Entfernen des Pflasters. Wiederholte Verabreichung oder kontinuierliche Infusion von Naloxon kann erforderlich sein. Wenn die narkotische Wirkung nachlässt, können akute Schmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen auftreten.

Falls der klinische Zustand es notwendig macht, sollte ein freier Atmungsweg gelegt und erhalten werden, eventuell oropharyngeal oder über das endotracheale Rohr. Wenn angebracht, sollte Sauerstoff zugeführt und die Beatmung assistiert bzw. kontrolliert werden. Eine adäquate Körpertem-

peratur sollte erhalten und die Flüssigkeitsaufnahme gewährleistet werden.

Wenn eine schwere und anhaltende Hypotonie auftritt, sollte eine Hypovolämie in Betracht gezogen und mit einer geeigneten parenteralen Flüssigkeitstherapie behandelt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
 Analgetika, Opioide  
 ATC-Code: N02AB03

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen aus klinischen Studien

Systemorganklassen	Nebenwirkungen		
	Häufigkeitsangaben		
	Sehr Häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Somnolenz, Angst, Depression, Halluzination	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Tremor, Hypästhesie,	Parästhesie
Augenerkrankungen			Miosis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Herzerkrankungen			Zyanose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Atemdepression	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation Durchfall	Abdominelle Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz	Exanthem, Hyperhidrose, Erythem	Kontaktdermatitis, Hautfunktionsstörungen, allergische Dermatitis, Ekzem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Periphere Ödeme, Müdigkeit, Reaktion an der Applikationsstelle, Asthenie	Entzugsserscheinungen, grippeähnliche Symptome

Matrifen ist ein transdermales Pflaster, das kontinuierlich Fentanyl freisetzt. Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum mit Affinität hauptsächlich zum  $\mu$ -Rezeptor. Die vorherrschenden pharmakologischen Wirkungen sind Schmerzstillung und Sedierung. Bei Patienten, die zuvor nicht mit Opioiden behandelt wurden, werden die Schmerzen bei einer Fentanylkonzentration zwischen 0,3 bis 1,5 ng/ml nachlassen. In dieser Patientengruppe wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei einer Serumkonzentration über 2 ng/ml zunehmen. Die niedrigste wirksame Fentanylkonzentration und die Konzentration, die Nebenwirkungen verursacht, werden mit der Entwicklung einer zunehmenden Toleranz ansteigen. Die Toleranzentwicklung ist individuell sehr unterschiedlich.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von transdermalem Fentanyl wurde in 3 offenen, klinischen Studien mit 289 pädiatrischen Patienten mit chronischen Schmerzen im Alter von 2 bis 18 Jahren (von denen wiederum 66 Kinder 2 bis 6 Jahre alt waren) beurteilt. In diesen klinischen Studien wurden 30–45 mg orales Morphin pro Tag durch 1 transdermales Pflaster, das 12 Mikrogramm Fentanyl/Stunde freisetzt, ersetzt. Anfangsdosierungen

von 25 Mikrogramm Fentanyl/Stunde und höher wurden bei 181 Patienten eingesetzt, die vorher mindestens 45 mg orales Morphin täglich erhalten hatten.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das transdermale Fentanyl-Pflaster setzt Fentanyl systemisch über den 72-stündigen Anwendungszeitraum frei.

##### Resorption

Nach Verabreichung des ersten Pflasters steigen die Fentanyl-Serumspiegel allmählich an, erreichen normalerweise zwischen 12 und 24 Stunden ein gleichbleibendes Niveau und bleiben über den Rest des 72-stündigen Anwendungszeitraums relativ konstant. Bei der zweiten 72-stündigen Anwendung wird eine Steady-State-Serumkonzentration erreicht und bleibt während weiterer Anwendungen mit einem Pflaster der gleichen Größe erhalten. Die Resorption von Fentanyl kann zwischen verschiedenen Anwendungsstellen unterschiedlich sein. Eine etwas niedrigere (ca. 25 %) Fentanyl-Resorption wurde in Studien mit gesunden Probanden beobachtet, nachdem das Pflaster auf der Brust appli-

ziert wurde, im Vergleich zur Applikation auf dem Oberarm und dem Rücken.

##### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 84 %.

##### Biotransformation

Fentanyl weist eine lineare Kinetik auf und wird primär in der Leber durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Der Hauptmetabolit, Norfentanyl, ist inaktiv.

##### Elimination

Nach dem Entfernen des Fentanylpflasters nehmen die Fentanyl-Serumkonzentrationen linear ab – ungefähr um 50 % in 13–22 Stunden bei Erwachsenen oder 22–25 Stunden bei Kindern. Die fortlaufende Resorption von Fentanyl durch die Haut ist der Grund für 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 bei besonderen Patientengruppen

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion könnte zu erhöhten Serumkonzentrationen führen. Ältere, kachektische oder allgemein geschwächte Patienten haben möglicherweise eine reduzierte Clearance und als Folge eine verlängerte terminale Halbwertszeit für den Wirkstoff (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Kinder und Jugendliche

Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes scheint die Clearance (l/h/kg) bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren um 82 % höher und bei Kindern von 6 bis 10 Jahren um 25 % höher zu sein verglichen mit Kindern im Alter von 11 bis 16 Jahren, die wahrscheinlich die gleiche Clearance wie Erwachsene aufweisen. Diese Ergebnisse wurden bei der Festlegung der Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Genotoxizität lassen keine besonderen Risiken für Menschen erkennen. Tierversuche zeigten sowohl eine verminderte Fertilität als auch eine erhöhte Embryomortalität bei Ratten. Es ergaben sich jedoch keine Hinweise auf teratogene Wirkungen.

Die Mutagenitätsprüfung von Fentanyl in Bakterien und an Nagetieren verlief negativ. Wie auch andere Opiode, zeigte Fentanyl in vitro mutagene Wirkungen in Säugerzellen. Ein mutagenes Risiko für die therapeutische Anwendung erscheint unwahrscheinlich, da Effekte erst in sehr hohen Konzentrationen auftraten.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.



## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

4-Oxaheptan-2,6-diol  
 Hypromellose  
 Dimeticon  
 Silikonklebeschicht: Silicium  
 Freisetzungsmembran: Poly(ethylen-co-vinylacetat) (EVA)  
 Trägerschicht: Poly(ethylenterephthalat) (PET)  
 Abziehbare Schutzfolie: Fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm  
 Drucktinte

### 6.2 Inkompatibilitäten

Um eine Beeinflussung der Klebeeigenschaften von Matrifen zu verhindern, sollten weder Hautcremes, noch Hautöle, Lotionen oder Puder auf die Hautstellen aufgetragen werden, auf die Matrifenpflaster appliziert werden.

### 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 Pflaster ist in einem hitzeversiegelten Beutel aus Papier, Aluminium und Polyacrylonitril (PAN) verpackt.

Packungsgrößen:  
 4, 5, 9, 10, 19 und 20 transdermale Pflaster in einem Umkarton

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Instruktionen zur Anwendung der Fentanyl-Pflaster sind im Abschnitt 4.2 beschrieben. Es liegen keine Daten bezüglich Sicherheit und Pharmakokinetik zur Applikation an anderen Anwendungsstellen vor.

Größere Mengen an Fentanyl verbleiben auch nach der Anwendung im transdermalen Pflaster. Benutzte transdermale Pflaster sollten mit der Klebefläche nach innen zusammengefaltet werden, so dass die Freisetzungsmembran nicht nach außen zeigt. Aufgrund der Sicherheit und des Umweltschutzes sollten sie gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt oder wenn möglich in die Apotheke oder das Krankenhaus zurückgebracht werden. Nicht verwendete Pflaster sollten gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt oder in die Apotheke oder das Krankenhaus abgegeben werden.

Nach der Anwendung und nach der Entfernung des Pflasters sollten die Hände mit Wasser gewaschen werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH  
 Byk-Gulden-Straße 2  
 78467 Konstanz  
 Tel.: 0800 825332 5  
 Fax: 0800 825332 9  
 E-Mail: medinfo@takeda.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Matrifen 12 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:  
 64495.00.00

Matrifen 25 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:  
 64496.00.00

Matrifen 50 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:  
 64497.00.00

Matrifen 75 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:  
 64498.00.00

Matrifen 100 Mikrogramm/Stunde Transdermales Pflaster:  
 64499.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 12.04.2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
 30.03.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Art.-Nr. 1107100649

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt