

Fentanyl AWD® Matrix Transdermales Pflaster

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Fentanyl AWD® Matrix 25 Mikro-
gramm/h Transdermales Pflaster**

**Fentanyl AWD® Matrix 50 Mikro-
gramm/h Transdermales Pflaster**

**Fentanyl AWD® Matrix 75 Mikro-
gramm/h Transdermales Pflaster**

**Fentanyl AWD® Matrix 100 Mikro-
gramm/h Transdermales Pflaster**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Fentanyl AWD® Matrix 25 Mikro-
gramm/h**

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

**Fentanyl AWD® Matrix 50 Mikro-
gramm/h**

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

**Fentanyl AWD® Matrix 75 Mikro-
gramm/h**

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

**Fentanyl AWD® Matrix 100 Mikro-
gramm/h**

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

transdermales Pflaster

**Fentanyl AWD® Matrix 25 Mikro-
gramm/h**

Transparentes farbloses Pflaster mit blauem Aufdruck „Fentanyl 25 µg/h“ auf der Trägerfolie.

**Fentanyl AWD® Matrix 50 Mikro-
gramm/h**

Transparentes farbloses Pflaster mit blauem Aufdruck „Fentanyl 50 µg/h“ auf der Trägerfolie.

**Fentanyl AWD® Matrix 75 Mikro-
gramm/h**

Transparentes farbloses Pflaster mit blauem Aufdruck „Fentanyl 75 µg/h“ auf der Trägerfolie.

**Fentanyl AWD® Matrix 100 Mikro-
gramm/h**

Transparentes farbloses Pflaster mit blauem Aufdruck „Fentanyl 100 µg/h“ auf der Trägerfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

Kinder

Langzeitbehandlung schwerer chronischer Schmerzen bei Kindern ab 2 Jahren, bei denen eine Opioidtherapie angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Wahl der Initialdosis

Es wird empfohlen Fentanyl bei Patienten anzuwenden, die bereits vorher Opioide toleriert haben. Die Initialdosis von Fentanyl 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.

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

Opioid-naïve Patienten

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

Bei opioid-naïven Patienten liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit **Fentanyl AWD® Matrix** vor. Wird eine Therapie mit **Fentanyl AWD® Matrix** bei opioid-naïven Patienten für geeignet gehalten, wird empfohlen, dass diese Patienten zur Titration anfänglich niedrige Dosen kurzwirkender Opioide erhalten. Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 Mikrogramm/h sind erhältlich und sollten zur Ersteinstellung verwendet werden. Danach können die Patienten auf Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm/h umgestellt werden. Bei Bedarf kann die Dosis anschließend gesteigert oder gesenkt werden, in Schritten von 12,5 oder 25 Mikrogramm/h, um den Patienten abhängig vom Ansprechen und dem Bedarf nach einer ergänzenden Analgesie die niedrigste geeignete Dosis **Fentanyl AWD® Matrix** einzustellen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Umstellung von anderen Opioiden

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

- Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt werden.
- Die erhaltene Summe sollte unter Verwendung von Tabelle 1 in die entsprechende orale Morphin-Dosis überführt werden.
- Die entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt ermittelt werden.
 - unter Verwendung von Tabelle 2 bei Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 150:1)
 - unter Verwendung von Tabelle 3 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl 100:1)

Tabelle 1:

Äquivalenzdosen zur analgetischen Wirkung

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

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

Bei Opioid-toleranten Patienten sollte die Initialdosis von Fentanyl auf dem Bedarf an Opioidanalgetika während der letzten 24 Stunden basieren. Tabelle 2 zeigt ein empfohlenes Umstellungsschema von oralem Morphin auf Fentanyl.

Tabelle 2:

Empfohlene Dosis von Fentanyl in einem transdermalen Pflaster, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis¹

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Dosis (Mikrogramm/h)
< 90	12,5
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1.035–1.124	300

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

Tabelle 3:

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Fentanyl AWD® Matrix Transdermales Pflaster

TEVA

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 vorausgegangene Analgesie sollte ab Applikation des ersten Pflasters allmählich ausgeschlichen werden, bis die analgetische Wirkung von **Fentanyl AWD® Matrix** eingetreten ist. Sowohl bei opioid-naiven als auch opioid-toleranten Patienten sollte die initiale Evaluierung der maximalen analgetischen Wirkung von **Fentanyl AWD® Matrix** nicht durchgeführt werden, bevor das Pflaster 24 Stunden getragen wurde, da in den ersten 24 Stunden nach Applikation des Pflasters die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich ansteigen.

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Das Fentanyl-Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell titriert werden. Bei Patienten, bei denen die Wirkung im Zeitraum 48–72 Stunden nach der Applikation deutlich nachlässt, kann es notwendig sein, das transdermale Fentanyl-Pflaster schon nach 48 Stunden zu wechseln. Wenn die schmerzstillende Wirkung am Ende der initialen Applikationsperiode ungenügend ist, kann die Dosis nach 3 Tagen erhöht werden, bis die erwünschte Wirkung für den jeweiligen Patienten erreicht ist.

Sollte eine Dosisanpassung erforderlich sein, sollte diese von 12,5 Mikrogramm/h auf 75 Mikrogramm/h in folgenden Titrationsschritten erfolgen: 12,5 Mikrogramm/h, 25 Mikrogramm/h, 37,5 Mikrogramm/h, 50 Mikrogramm/h, 62,5 Mikrogramm/h und 75 Mikrogramm/h. Danach sollte die Dosisanpassung in Schritten von 25 Mikrogramm/h erfolgen, wobei der Bedarf nach einer ergänzenden Analgesie (orales Morphin 90 mg/Tag \approx **Fentanyl AWD® Matrix 25 Mikrogramm/h**) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Patienten mit Durchbruchschmerzen benötigen möglicherweise von Zeit zu Zeit die Gabe zusätzlicher Dosen kurzwirksamer Analgetika. Zur Erzielung der gewünschten Dosis kann mehr als ein transdermales Pflaster **Fentanyl AWD® Matrix** erforderlich sein.

Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung sollten in Betracht gezogen werden, wenn die Dosis von **Fentanyl AWD® Matrix** mehr als 300 Mikrogramm/h überschreitet.

Entzugsserscheinungen (siehe Abschnitt 4.8) wurden trotz geeigneter analgetischer Wirksamkeit beim Wechsel von einer Langzeitbehandlung mit Morphin zu transdermalem Fentanyl berichtet. Im Fall von Entzugsserscheinungen wird empfohlen, diese mit kurzwirksamem Morphin in niedrigen Dosen zu behandeln.

Opioid-Entzugsserscheinungen sind außerdem möglich bei Patienten, die von transdermalem Fentanyl auf andere Opiode umgestellt werden oder bei denen eine Dosisanpassung vorgenommen wird.

Absetzen von Fentanyl

Wenn ein Absetzen von **Fentanyl AWD® Matrix** 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. 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). Zur Vermeidung von Entzugssymptomen sollten Opioid-Analgetika generell schrittweise abgesetzt werden.

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

Ältere Patienten

Daten aus Studien mit intravenöser Anwendung von Fentanyl deuten darauf hin, dass bei älteren Patienten eine verminderte Clearance und eine längere Halbwertszeit vorliegen können, und dass sie empfindlicher gegenüber dem Medikament sind als jüngere Patienten. Studien zu **Fentanyl AWD® Matrix** bei älteren Patienten haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Fentanyl nicht wesentlich anders ist als bei jungen Patienten, obgleich die Serumkonzentration dazu tendierte, höher zu sein. Ältere, kachektische oder geschwächte Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis bei Bedarf reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei sehr alten oder schwachen Patienten wird aufgrund der bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioiden nicht empfohlen, eine Behandlung mit **Fentanyl AWD® Matrix** zu beginnen. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Behandlung mit niedrigen Dosen eines Morphins mit sofortiger Freisetzung zu beginnen und **Fentanyl AWD® Matrix** nach Ermittlung der optimalen Dosis zu verschreiben.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 16 Jahren und älter: Die Dosierungsanweisungen für Erwachsene befolgen.

Kinder im Alter von 2 bis 16 Jahren: **Fentanyl AWD® Matrix** 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 AWD® Matrix** siehe Tabelle 4: „Empfohlene Dosis von **Fentanyl AWD® Matrix** auf Basis der täglichen oralen Morphin-Dosis“.

Tabelle 4:
Empfohlene Dosis von Fentanyl auf Basis der täglichen oralen Morphin-Dosis¹

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Fentanyl (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 Basis für die Umrechnung auf Fentanyl verwendet.

² Umrechnungen auf Fentanyl Dosierungen über 25 µg/h sind für Erwachsene und Kinder gleich.

Von Kindern, die mehr als 90 mg orales Morphin pro Tag erhalten, liegen bislang nur in begrenztem Umfang Informationen aus klinischen Studien vor. In den Studien zur Anwendung in der Pädiatrie wurde die erforderliche Fentanyldosis für die Verabreichung mittels transdermalem Pflaster konservativ berechnet: 30 mg bis 44 mg orales Morphin pro Tag bzw. die äquivalente Opioiddosis wurden durch 1 Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12 Mikrogramm/h ersetzt. Dabei ist zu beachten, dass dieses Umrechnungsschema für Kinder nur für die Umstellung von oralem Morphin (bzw. dessen Äquivalent) auf **Fentanyl AWD® Matrix** gilt. Das Umrechnungsschema darf nicht bei der Umstellung von **Fentanyl AWD® Matrix** auf andere Opiode verwendet werden, da es dabei zu einer Überdosierung kommen kann.

Die analgetische Wirkung des ersten transdermalen Fentanyl-Pflasters ist in den ersten 24 Stunden nicht optimal. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf transdermales Fentanyl die gewohnte Dosis der vorher angewendeten Analgetika erhalten. In den darauf folgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika nach dem klinischen Bedarf verabreicht werden.

Da die maximalen Fentanylspiegel 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn erreicht werden, muss der Patient nach Beginn der Therapie mit transdermalem Fentanyl und nach jeder Dosiserhöhung mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, z. B. Hypoventilation, überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosistitration und Erhaltungstherapie

Wenn die analgetische Wirkung von transdermalem Fentanyl nicht ausreicht, muss zusätzlich Morphin oder ein anderes Opioid mit kurzer Wirkdauer verabreicht werden. In Abhängigkeit von dem zusätzlichen Analgetikabedarf und den Schmerzen des Kindes kann entschieden werden, die Dosis zu erhöhen. Dosisanpassungen sollten in Schritten von 12,5 Mikrogramm/h erfolgen.

Fentanyl AWD® Matrix Transdermales Pflaster

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung.

Fentanyl AWD® Matrix sollte auf nicht gereizte, unbestrahlte Haut auf eine flache Körperstelle, den Oberkörper oder Oberarm aufgeklebt werden.

Kinder

Bei kleinen Kindern hat sich das Aufkleben des Pflasters auf den oberen Rücken bewährt, da dies das Risiko minimiert, dass das Pflaster vom Kind entfernt wird.

Für andere Applikationsstellen liegen keine Sicherheits- und pharmakokinetischen Daten vor.

Alle Patienten

Es sollte eine unbehaarte Körperstelle gewählt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten die Haare vor dem Aufkleben des Pflasters mit einer Schere (nicht mit einem Rasierer) entfernt werden. Falls erforderlich, die Applikationsstelle von **Fentanyl AWD® Matrix** vor dem Aufkleben des Pflasters mit Wasser reinigen. Seifen, Öle, Lotionen oder andere Substanzen, die zu Hautreizungen führen oder die Hautbeschaffenheit ändern könnten, sollten nicht verwendet werden. Vor dem Aufkleben des Pflasters sollte die Haut völlig trocken sein. Die Pflaster sollten vor der Anwendung überprüft werden. Pflaster, die zerschnitten, zerteilt oder auf irgendeine Weise beschädigt sind, dürfen nicht verwendet werden.

Zum Entfernen des Fentanyl-Pflasters aus der Schutzhülle diese zunächst an der Kerbe falten (in der Nähe der Pfeilspitze auf der Schutzhülle) und die Schutzhülle vorsichtig aufreißen. Wenn die Schutzhülle mit einer Schere aufgeschnitten wird, sollte dies dicht an der versiegelten Kante erfolgen, damit das Pflaster nicht in der Verpackung beschädigt wird.

Das Fentanyl-Pflaster muss sofort nach dem Entnehmen aus der Verpackung aufgeklebt werden. Die Klebseite des Pflasters sollte möglichst nicht berührt werden. Nach dem Entfernen beider Teile der Abziehfolie wird das transdermale Pflaster mit der Handfläche für ca. 30 Sekunden fest auf die dafür vorgesehene Stelle gepresst, sodass sichergestellt wird, dass das gesamte Pflaster Kontakt mit der Haut hat. Es sollte darauf geachtet werden, dass das Pflaster an den Rändern gut klebt. Anschließend die Hände mit sauberem Wasser waschen.

Das Fentanyl-Pflaster sollte ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 72 Stunden getragen werden. Nach Entfernen des vorherigen transdermalen Pflasters sollte ein neues Pflaster auf eine andere Hautstelle geklebt werden. Es sollten mehrere Tage vergehen, ehe die gleiche Hautstelle wieder verwendet wird. Es ist regelmäßig zu überprüfen, ob die Behandlung weiterhin erforderlich ist.

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 Vorsichtsmaßnahmen 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.

Die Austauschbarkeit unterschiedlicher Fentanyl-haltiger transdermaler Pflasterpräparate bei individuellen Patienten kann nicht gewährleistet werden. Es wird daher besonders darauf hingewiesen, dass Patienten nicht von einem Fentanyl-haltigen Produkt auf ein anderes umgestellt werden sollten, ohne von ihrem Arzt speziell zur Umstellung beraten worden zu sein.

Eine Behandlung mit **Fentanyl AWD® Matrix** sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl-Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.

Das Potenzial für eine schwere oder lebensbedrohliche Hypoventilation besteht auch dann, wenn die niedrigste Dosis **Fentanyl AWD® Matrix** zur Therapieeinleitung bei opioid-naïven Patienten verwendet wird.

Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollten nach Entfernen von **Fentanyl AWD® Matrix** für mindestens 24 Stunden oder, je nach klinischen Symptomen, länger überwacht werden, weil die Fentanyl-Serumkonzentration schrittweise abfällt und um ca. 50 % innerhalb von 17 (Bereich 13–22) Stunden abnimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Fentanyl AWD® Matrix vor und nach dem Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Bei chronischen nicht-Tumor-bedingten Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die Behandlung mit schnellfreisetzenen starken Opioiden (z. B. Morphin) zu beginnen und nach Feststellung der Wirkung und der optimalen Dosierung des starken Opioids das transdermale Fentanyl-Pflaster 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 eine Neubewertung der Opioidbehandlung vorgenommen werden.

Durchbruchschmerzen

Studien haben gezeigt, dass fast alle Patienten trotz Behandlung mit einem transder-

malen Fentanyl-Pflaster zusätzlich mit einem starken, schnell freisetzenen Arzneimittel behandelt werden müssen, um Durchbruchschmerzen zu stillen.

Atemdepression

Wie mit allen potenten Opioiden kann bei einigen Patienten bei Anwendung von **Fentanyl AWD® Matrix** eine Atemdepression auftreten. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters noch bestehen bleiben. Die Inzidenz einer Atemdepression wächst mit der Fentanyl-Dosis (siehe Abschnitt 4.9). ZNS-aktive Arzneimittel können die Atemdepression verschlechtern (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 AWD® Matrix** beendet werden.

Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen kann Fentanyl schwerwiegendere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opiode eine Atemdepression bewirken und den Atemwegswiderstand erhöhen.

Medikamentenabhängigkeit und Missbrauchspotenzial

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit entwickeln. Eine iatrogene Suchtentwicklung nach Verabreichung von Opioiden ist selten. Bei Patienten mit Arzneimittelabhängigkeit/Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte besteht ein höheres Risiko für Abhängigkeit und Missbrauch infolge einer Opioidbehandlung. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Opioidmissbrauch können dennoch durch Opioidzubereitungen mit modifizierter Freisetzung angemessen behandelt werden; diese Patienten müssen jedoch auf Anzeichen falscher Anwendung, Missbrauch oder Sucht beobachtet werden. Fentanyl kann auf ähnliche Weise wie andere Opioid-Agonisten missbraucht werden. Falschanwendung oder vorsätzlicher Missbrauch von **Fentanyl AWD® Matrix** kann zu Überdosierung und/oder zum Tode führen.

Erhöhter intrakranieller Druck

Das transdermale Fentanyl Pflaster sollte bei Patienten, die besonders anfällig für intrakranielle Effekte einer CO₂-Retention sein können, wie solche mit evident erhöhtem intrakraniellen Druck, eingeschränktem Bewusstsein oder Koma, mit Vorsicht

Fentanyl AWD® Matrix Transdermales Pflaster

TEVA

angewendet werden. **Fentanyl AWD® Matrix** sollte bei Patienten mit Hirntumoren vorsichtig angewendet werden.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen. **Fentanyl AWD® Matrix** sollte daher bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden.

Opiode können Hypotonie verursachen, speziell bei Patienten mit Hypovolämie. Vorsicht ist daher geboten bei der Behandlung von Patienten mit Hypotonie und/oder Patienten mit Hypovolämie. Eine zugrunde liegende, symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte vor Beginn einer Behandlung mit transdermalen Fentanyl-Pflastern korrigiert werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, sodass Patienten mit einer Lebererkrankung eine verlangsamte Elimination aufweisen können. Wird **Fentanyl AWD® Matrix** an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verabreicht, ist eine sorgfältige Beobachtung auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität erforderlich und die Dosis nötigenfalls zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

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. Wird **Fentanyl AWD® Matrix** an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht, ist eine sorgfältige Beobachtung auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität erforderlich und die Dosis nötigenfalls zu reduzieren.

Patienten mit Fieber/äußere Wärmeanwendung

Ein pharmakokinetisches Modell deutet darauf hin, dass die Fentanyl-Konzentrationen im Serum um ca. ein Drittel steigen können, wenn die Körpertemperatur auf 40 °C ansteigt. Patienten mit Fieber sollten daher auf unerwünschte Opioidwirkungen beobachtet werden und die Dosis von **Fentanyl AWD® Matrix** nötigenfalls angepasst werden.

Es besteht die Möglichkeit einer temperaturabhängigen Erhöhung der Fentanylfreisetzung aus dem Pflaster, was zu Überdosierung und zum Tod führen kann. Eine bei gesunden erwachsenen Probanden durchgeführte klinische Pharmakologiestudie hat gezeigt, dass das Einwirken von Hitze auf **Fentanyl AWD® Matrix** die mittleren AUC-Werte von Fentanyl um 120 % und die mittleren C_{max} -Werte um 61 % erhöht.

Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Applikationsstelle von **Fentanyl AWD® Matrix** keinen direkten externen Wärmequellen wie Heizkissen, elektrischen Wärmendecken, beheizten Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, intensiver Sonneneinstrahlung, Wärmefla-

schen, längerem heißen Baden, Saunas und heißen Whirlpools ausgesetzt werden darf.

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 AWD® Matrix** und Inhibitoren des Cytochroms P450 3A4 (CYP3A4) (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amlodaron) kann zu erhöhten Fentanyl-Konzentrationen im Plasma führen, was zu einer Verstärkung oder Verlängerung sowohl der therapeutischen Wirkung als auch von unerwünschten Nebenwirkungen führen und in einer schweren Atemdepression resultieren kann. In dieser Situation sind besondere Vorsicht und Beobachtung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige Anwendung von transdermalen Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren wird daher nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird genau beobachtet. Patienten, insbesondere Patienten, die **Fentanyl AWD® Matrix** und CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden. Gegebenenfalls muss die Dosis angepasst werden.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl 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 (MAO-Hemmer)), 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 die Behandlung mit Fentanyl abgebrochen werden.

Versehentliche Exposition durch Pflasterübertragung

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

ein versehentlich übertragenes Pflaster sofort von der Haut der anderen Person entfernt werden muss, die normalerweise kein Fentanylpflaster trägt (siehe Abschnitt 4.9).

Ältere 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. Studien mit transdermalen Fentanyl-Pflaster bei älteren Patienten zeigten jedoch eine Pharmakokinetik von Fentanyl, die nicht signifikant von der jüngerer Patienten abwich, obwohl die Serumkonzentrationen tendenziell höher waren. Ältere oder kachektische Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis bei Bedarf reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pädiatrische Patienten

Transdermales Fentanyl soll bei **Opioid-naiven pädiatrischen Patienten** nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Unabhängig von der verabreichten transdermalen Fentanyl-dosis besteht die Gefahr einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Hypoventilation (siehe Tabellen 1 und 2 in Abschnitt 4.2).

Es gibt keine Studien zur Anwendung von transdermalen Fentanyl bei Säuglingen und Kleinkindern 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 darf transdermales Fentanyl nicht angewendet werden.

Um ein versehentliches Verschlucken des Pflasters durch Kinder zu verhindern, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle von **Fentanyl AWD® Matrix** geboten (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 6.6). Das Haftende des Pflasters ist engmaschig zu überprüfen.

Stillzeit

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

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Gleichzeitige Anwendung gemischter Agonisten-Antagonisten

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

Entsorgung des Pflasters

Gebrauchte Pflaster können erhebliche Rückstände des Wirkstoffs enthalten. Gebrauchte Pflaster sollten nach dem Entfernen in der Mitte fest zusammengefasst werden, Klebseite nach innen, so dass der Klebstoff nicht offenliegt, und anschließend gemäß den Anweisungen in der Verpackung sicher und für Kinder unzugänglich entsorgt werden.

Fentanyl AWD® Matrix Transdermales Pflaster

Doping

Die Verwendung von Fentanyl-Pflastern kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Fentanyl-Pflastern als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Barbitursäurederivaten sollte vermieden werden, da die atemdepressive Wirkung von Fentanyl erhöht werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung anderer Substanzen mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem wie z. B. Opioide, 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 Matrixpflastern eine spezifische Betreuung und Überwachung des Patienten geboten.

Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)

Fentanyl AWD® Matrix wird nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, bei denen die gleichzeitige Gabe eines MAO-Hemmers erforderlich ist. Es wurden schwerwiegende und unvorhersagbare Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern beobachtet, darunter die Verstärkung der Opiatwirkungen oder die Verstärkung serotonerger Effekte. Daher sollte Fentanyl innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

CYP3A4-Inhibitoren

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

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) mit transdermal verabreichtem Fentanyl kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Fentanyl führen. Dies kann sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen erhöhen bzw. verlängern, was zu schwerer Atemdepression führen kann. In solchen Fällen sind besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren mit transdermalem Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird sorgfältig überwacht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Itraconazol (ein potenter CYP3A4-Inhibitor) zeigte bei einer oral verabreichten Dosis von 200 mg/Tag über 4 Tage keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Fentanyl. Bei einzelnen Personen wurden jedoch erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet. Orale Anwendung von Ritonavir (einer der potentesten CYP3A4-Inhibitoren) reduzier-

te die Clearance von intravenös verabreichtem Fentanyl um zwei Drittel und verdoppelte die Halbwertszeit.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) mit transdermal verabreichtem Fentanyl kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Fentanyl führen. Dies kann sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen erhöhen bzw. verlängern, was zu schwerer Atemdepression führen kann. In solchen Fällen sind besondere Vorsicht und Überwachung des Patienten erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren mit transdermalem Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird sorgfältig überwacht.

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.

Gleichzeitige Anwendung gemischter Agonisten/Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen. Diese haben eine hohe Affinität zu und eine relativ geringe intrinsische Aktivität an Opioid-Rezeptoren. Sie antagonisieren deshalb teilweise den analgetischen Effekt von Fentanyl und können Entzugssymptome bei Opioid-abhängigen Patienten verursachen. (siehe auch Abschnitt 4.4).

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit einem serotonerger 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. Das Stillen sollte daher während der Behandlung und für mindestens 72 Stunden nach dem Entfernen von **Fentanyl AWD® Matrix** unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Fentanyl AWD® Matrix kann die zum Autofahren und Bedienen von Maschinen erforderlichen mentalen und/oder körperlichen Fähigkeiten 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 des transdermalen Fentanyl-Pflasters wurde bei 1.854 Patienten untersucht, die an 11 klinischen Studien (doppelblinde Gabe von transdermalem Fentanyl-Pflaster [placebo- oder wirkstoffkontrolliert] und/oder offene Gabe von transdermalem Fentanyl-Pflaster [keine Kontrollgruppe oder wirkstoffkontrolliert]) zur Behandlung chronischer, maligner oder nicht-maligner Schmerzen teilnahmen. Für die Gewinnung von Sicherheitsdaten wendeten die Patienten mindestens 1 Dosis transdermales Fentanyl-Pflaster an. Ausgehend von den gepoolten Sicherheitsdaten dieser klinischen Studien waren die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (Inzidenz in %): Übelkeit (35,7 %), Erbrechen (23,2 %), Verstopfung (23,1 %), Somnolenz (15,0 %), Schwindel (13,1 %) und Kopfschmerzen (11,8 %).

Die in diesen klinischen Studien gemeldeten UAW des transdermalen Fentanyl-Pflasters, einschließlich der oben genannten UAW, und die nach Markteinführung gemeldeten UAW sind unten aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Fentanyl AWD® Matrix Transdermales Pflaster



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

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Fentanyl ist Atemdepression.

Siehe Tabelle 5

Andere Nebenwirkungen

Wie bei anderen Opioid-Analgetika können bei wiederholter Anwendung von **Fentanyl AWD® Matrix** Toleranz, körperliche und

psychische Abhängigkeit auftreten (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 AWD® Matrix** oder nach abrupt-

Tabelle 5:

Organsystemklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen					
	Häufigkeitskategorie					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit				Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Depression, Angstzustände, Verwirrung, Halluzinationen, Sedierung, Nervosität, Appetitlosigkeit	Agitiertheit, Orientierungslosigkeit, euphorische Stimmung		Wahnvorstellungen, Erregungszustände, Asthenie	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Tremor, Parästhesien, Sprachstörungen	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand-mal-Anfälle), Amnesie		Ataxie	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		Miosis, Amblyopie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo				
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose	Arrhythmien		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie	Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Gähnen, Rhinitis	Atemdepression, respiratorische Insuffizienz	Apnoe, Hypoventilation	Bradypnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation	Diarrhoe, Schmerzen des oberen und unteren Abdomens, Dyspepsie, Xerostomie	Ileus, Schluckauf	Subileus	Schmerzhafte Flatulenz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschlag, Erythem*	Ekzem, allergische Dermatitis, Hautschäden, Dermatitis, Kontaktdermatitis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelsuckungen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnwegsinfektion	Harnverhalt			Oligurie, Zystalgie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, peripheres Ödem, Asthenie, Malaise, Kältegefühl	Reaktionen an der Applikationsstelle, grippeähnliche Symptome, Gefühl von Temperaturänderungen im Körper, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Entzugssyndrom	Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle		

* Hautausschlag, Erythem und Pruritus klingen normalerweise einen Tag nach Entfernen des Pflasters ab.

Fentanyl AWD® Matrix Transdermales Pflaster

tem Abbruch der Therapie auftreten (siehe Abschnitt 4.2). Es wurde sehr selten über das Auftreten eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter **Fentanyl AWD® Matrix** während der Schwangerschaft langfristig anwendeten (siehe Abschnitt 4.6).

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung der gewöhnlichen Dosen sind Benommenheit, Verwirrung, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Die ersten dieser Nebenwirkungen sind vorübergehender Art. Bei anhaltenden Symptomen sollte die Ursache ermittelt werden. Obstipation geht bei anhaltender Behandlung nicht zurück. Mit allen diesen Nebenwirkungen ist zu rechnen und sollten zur Optimierung der Behandlung vorhergesehen werden, insbesondere Obstipation. Häufig ist eine korrektive Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8)

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei mit **Fentanyl AWD® Matrix** behandelten Kindern und Jugendlichen war ähnlich dem bei Erwachsenen. In der pädiatrischen Population wurden keine Risiken jenseits von Risiken identifiziert, die bei der Anwendung von Opioiden zur Schmerzlinderung bei schwerwiegenden Erkrankungen zu erwarten sind. Bei vorschriftsmäßiger Anwendung scheint **Fentanyl AWD® Matrix** für Kinder mit einem Mindestalter von 2 Jahren keine speziellen Risiken zu bergen. In klinischen Studien bei Kindern sehr häufig beobachtete Nebenwirkungen 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

Eine Fentanyl-Überdosierung manifestiert sich als Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, z. B. Lethargie, Koma, Atemdepression mit Cheyne-Stokes-Atmung und/oder Zyanose, wobei Atemdepression die schwerwiegendste Auswirkung darstellt. Andere Symptome können Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie, Hypotonie sein. Anzeichen von Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miosis, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom darstellt.

Behandlung

Das Auftreten 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 isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) oder Glucoselösung (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 hat eine längere Wirkung als die intravenöse Verabreichung.

Atemdepression auf Grund 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-narkotisierung 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.

Eine Intensivbehandlung kann – abhängig vom klinischen Zustand des Patienten – notwendig sein.

Sofern es die klinische Situation erfordert, müssen die Atemwege freigehalten und die Atmung muss aufrecht erhalten werden, möglicherweise mittels eines Oropharyngeal- oder Endotrachealtubus, ferner sollte Sauerstoff gegeben und die Atmung je nach Bedarf unterstützt oder kontrolliert werden. Es ist für eine Aufrechterhaltung einer adäquaten Körpertemperatur und Flüssigkeitszufuhr zu sorgen.

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: Opiode; Phenylpiperidin-Derivate
ATC-Code: N02AB03

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum das vor allem mit dem μ -Rezeptor interagiert. Die wichtigsten therapeutischen Effekte sind Analgesie und Sedierung. Die Serumkonzentrationen von Fentanyl, die bei opioid-naiven Patienten zu einem minimalen analgetischen Effekt führen, schwanken zwischen 0,3–1,5 ng/ml; eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen ist bei Serumspiegeln über 2 ng/ml zu beobachten. Die niedrigste wirksame Fentanylkonzentration und die Konzentration, die Nebenwirkungen verursacht, steigen mit der Entwicklung einer zunehmenden Toleranz an.

Die Tendenz einer Toleranzentwicklung ist individuell sehr unterschiedlich.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit von transdermalen Fentanyl 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 pro Tag gegen ein Pflaster mit einer Freisetzungsrate von 12,5 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 des transdermalen Fentanyl-Pflasters wird Fentanyl kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch die Haut resorbiert.

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

Resorption

Nach der ersten Verabreichung des transdermalen Fentanyl-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.

Die Fentanyl-Serumkonzentrationen, die erreicht werden, sind abhängig von der Größe des transdermalen Pflasters. 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 dem transdermalen Fentanyl-Pflaster 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 zumeist in Form von Metaboliten über den Urin ausgeschieden, weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Ungefähr 9 % der Dosis werden primär als Metaboliten in den Fäzes gefunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Die gewichtskorrigierte 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

Fentanyl AWD® Matrix Transdermales Pflaster



16 Jahren, die in der Regel dieselbe Clearance haben wie Erwachsene. Diese Beobachtungen wurden bei der Festlegung der Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt.

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

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen kann die Fentanyl-Clearance aufgrund von Veränderungen der Plasmaproteine und der metabolischen Clearance beeinträchtigt sein, so dass bei diesen Patienten die Serumkonzentrationen unter Umständen erhöht sind (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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.

Tierstudien 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 Fencyl-citrat 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(ethylen-terephthalat)

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 einem separaten Beutel verpackt.

Die Verbundfolie enthält von außen nach innen, folgende Schichten:

beschichtetes Papier, Low-Density-Polyethylenfolie, Aluminiumfolie, Surlyn.

Packung mit 5 transdermalen Pflastern

Packung mit 10 transdermalen Pflastern

Packung mit 20 transdermalen Pflastern

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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 ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fentanyl AWD® Matrix 25 Mikrogramm/h: 60694.00.00

Fentanyl AWD® Matrix 50 Mikrogramm/h: 60694.01.00

Fentanyl AWD® Matrix 75 Mikrogramm/h: 60694.02.00

Fentanyl AWD® Matrix 100 Mikrogramm/h: 60694.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. November 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt