

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentavera 12 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Fentavera 25 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Fentavera 50 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Fentavera 75 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster
Fentavera 100 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Wirkstoff: Fentanyl

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fentavera 12 Mikrogramm/Stunde:

1 transdermales Pflaster enthält 2,55 mg Fentanyl bei einer Pflastergröße von 4,25 cm² und setzt 12,5 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Fentavera 25 Mikrogramm/Stunde:

1 transdermales Pflaster enthält 5,1 mg Fentanyl bei einer Pflastergröße von 8,5 cm² und setzt 25 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Fentavera 50 Mikrogramm/Stunde:

1 transdermales Pflaster enthält 10,2 mg bei einer Pflastergröße von 17 cm² und setzt 50 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Fentavera 75 Mikrogramm/Stunde:

1 transdermales Pflaster enthält 15,3 mg bei einer Pflastergröße von 25,5 cm² und setzt 75 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Fentavera 100 Mikrogramm/Stunde:

1 transdermales Pflaster enthält 20,4 mg Fentanyl bei einer Pflastergröße von 34 cm² und setzt 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde frei.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sojaöl (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Fentavera ist ein undurchsichtiges, farbloses, rechteckiges Pflaster mit abgerundeten Ecken und einem Aufdruck auf der Trägerfolie:

- „Fentanyl 12 µg/h“ für Fentavera 12 Mikrogramm/Stunde
- „Fentanyl 25 µg/h“ für Fentavera 25 Mikrogramm/Stunde
- „Fentanyl 50 µg/h“ für Fentavera 50 Mikrogramm/Stunde
- „Fentanyl 75 µg/h“ für Fentavera 75 Mikrogramm/Stunde
- „Fentanyl 100 µg/h“ für Fentavera 100 Mikrogramm/Stunde

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

Kinder

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die erforderliche Dosis von Fentavera sollte auf den Patienten abgestimmt und in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Fentavera transdermale Pflaster setzen Fentanyl über eine Dauer von 72 Stunden frei (entsprechend einer Freisetzungsrate von 12,5, 25, 50, 75 bzw. 100 Mikrogramm/Stunde bei einer Absorptionsfläche von 4,25, 8,5, 17, 25,5 bzw. 34 cm²).

Dosierung:

Erwachsene:

Wahl der Initialdosis

Bei der Dosisfindung zur Behandlung chronischer Schmerzzustände muss berücksichtigt werden, welches Analgetikum, insbesondere Opioidanalgetikum, bisher verabreicht wurde. Dessen Dosierung, Wirksamkeit und eventuelle Toleranzentwicklung werden zur Berechnung des Fentanyl-Bedarfs herangezogen. Weitere Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, sind der Allgemeinzustand (einschließlich Körpergröße, -gewicht, Alter) und der Gesundheitszustand des Patienten sowie Art und Dauer der Opioidvorbehandlung (Opioidtoleranz).

Ersteinstellung Opioid-naiver Patienten

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

Bei älteren oder geschwächten opioidnaiven Patienten wird aufgrund ihrer bekannten Empfindlichkeit gegenüber Opioidbehandlungen nicht empfohlen, eine Behandlung mit Fentavera zu beginnen. In diesen Fällen sollte die Therapie vorzugsweise mit niedrigen Dosen von schnell freisetzendem Morphin begonnen werden und nach Bestimmung der optimalen Dosierung Fentavera verordnet werden.

Umstellung von anderen stark wirksamen Opioiden

Bei einer Arzneimittelumstellung von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Fentavera sollte die Initialdosis wie folgt berechnet werden:

1. Die Menge der in den letzten 24 Stunden benötigten Analgetika sollte ermittelt und in die entsprechende orale Morphin-Dosis überführt werden
2. Die entsprechende Fentanyl-Dosis sollte wie folgt ermittelt werden:

- a) unter Verwendung von Tabelle 1 bei Patienten, die wegen aufgetretener Nebenwirkungen einer Opioid-Rotation bedürfen (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermaleme Fentanyl 150:1)
- b) unter Verwendung von Tabelle 2 bei Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermaleme Fentanyl 100:1)

Tabelle 1: Empfohlene Initialdosis von Fentavera, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten, die wegen aufgetretener Nebenwirkungen einer Opioid-Rotation bedürfen) / Umstellungsverhältnis 150:1

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

Tabelle 2: Empfohlene Initialdosis von Fentavera, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioidtherapie) / Umstellungsverhältnis 100:1

Orale Morphin-Dosis (mg/Tag)	→	Fentavera (Mikrogramm/h)
< 60		12
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 Ersteinstellung und Umstellung von anderen Analgetika kann der maximale analgetische Effekt erst nach ca. 24 Stunden beurteilt werden, da die Fentanyl-Spiegel im Blut langsam ansteigen.

Die vorangegangene analgetische Therapie sollte ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich ausgeschlichen werden, bis die analgetische Wirksamkeit mit Fentavera erreicht ist.

Durch Kombination mehrerer transdermaler Pflaster kann eine Fentanylfreisetzungsrate von mehr als 100 Mikrogramm/h erreicht werden.

Dosistitration und Dauertherapie

Zur Dosistitration steht als kleinste verfügbare Wirkstoffstärke Fentavera 12 Mikrogramm/Stunde zur Verfügung

Das Fentavera-Pflaster sollte alle 72 Stunden ersetzt werden. Die Dosis sollte bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell titriert werden. Falls die analgetische Wirkung am Ende der initialen Applikationsphase ungenügend ist, kann die Dosis nach drei Tagen erhöht werden. Danach kann eine Dosisanpassung alle drei Tage stattfinden. Zu Beginn der Therapie kann bei einigen Patienten ein Wechsel schon nach 48 anstatt 72 Stunden erforderlich sein, falls am 3. Tag keine ausreichende Analgesie vorliegt. Ein Wechsel früher als 72 Stunden kann eine Erhöhung der Fentanyl-Serumkonzentration zur Folge haben (siehe Abschnitt 5.2). Eine erforderliche Dosisanpassung sollte normalerweise in Titrationsschritten von 12 Mikrogramm/h oder 25 Mikrogramm/h erfolgen, wobei der zusätzliche Analgetikabedarf (45/90 mg/Tag orales Morphin \approx Fentavera 12/25 Mikrogramm/Stunde) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Um die gewünschte Dosis zu erreichen, kann mehr als ein Fentavera-Pflaster verwendet werden. Zur Behandlung von Schmerzdurchbrüchen benötigen die Patienten möglicherweise periodisch zusätzliche Dosen eines kurz wirkenden Analgetikums. Zusätzliche oder alternative Methoden der Schmerzbekämpfung sollten in Betracht gezogen werden, wenn die Dosis von Fentavera 300 Mikrogramm/h überschreitet.

Umstellung bzw. Beendigung der Therapie

Wenn ein Absetzen von Fentavera notwendig ist, sollte jede Ersatztherapie mit anderen Opioiden schrittweise erfolgen, d.h. mit einer niedrigen Dosis beginnen, die langsam erhöht wird, da die Fentanyl-Serumkonzentration nach Entfernen von Fentavera schrittweise abfällt. Nach Entfernen des Pflasters dauert es 17 oder mehr Stunden, damit die Fentanyl-Serumkonzentration um 50% abnimmt. Im Allgemeinen sollte die Beendigung einer Opiodtherapie schrittweise erfolgen, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu verhindern.

Opioid-Entzugserscheinungen sind bei einigen Patienten nach einer Umstellung oder Dosisanpassung möglich (siehe Abschnitt 4.8). Die Tabellen 1 und 2 sollten nicht dazu genutzt werden, die Umstellung von Fentavera auf andere Therapien zu berechnen, um eine Überschätzung der neuen analgetischen Dosis und eine potenzielle Überdosierung zu vermeiden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden und, wenn erforderlich, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab 16 Jahren: Siehe Dosierung für Erwachsene

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 16 Jahren:

Pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren sollte nur dann Fentavera verordnet werden, wenn diese zuvor mit mindestens 30 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag behandelt worden sind.

Ein-/Umstellung auf Fentavera

Bei einer Umstellung von oral oder parenteral verabreichten Opioiden auf Fentavera sollte die initiale Dosis anhand des bisherigen Opioidbedarfs sowie des Schmerzstatus ermittelt werden (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Empfohlene Fentavera-Dosis, basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis¹

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

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

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

Für pädiatrische Patienten, die mehr als 90 mg orales Morphinäquivalent pro Tag erhielten, liegen bislang nur begrenzt Daten aus klinischen Studien mit transdermalem Fentanyl vor. In diesen pädiatrischen Studien wurde die benötigte Wirkstoffstärke des transdermalen Pflasters konservativ berechnet: Bei pädiatrischen Patienten mit höherem oralen Opioidbedarf wurden pro 30 mg bis 44 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag 12 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde (entsprechend einem Fentavera 12 Mikrogramm/Stunde transdermalen Pflaster) eingesetzt. Dabei ist zu beachten, dass diese Umrechnungsempfehlung für Kinder nur für die Umstellung von oral verabreichten Opioiden (berechnet als Morphinäquivalent) auf Fentavera gilt. Bei der umgekehrten Umstellung von Fentavera auf andere Analgetika kann diese Umrechnungsempfehlung zu Überdosierungen führen und sollte daher nicht angewendet werden.

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis von Fentavera ist in den ersten 24 Stunden nicht optimal. Der Patient sollte daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Fentavera die gewohnte Dosis der vorher angewendeten Analgetika erhalten. In den darauf folgenden 12 Stunden sollten diese Analgetika dem klinischen Bedarf angepasst werden.

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

Dosistitration und Dauertherapie

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

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung

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

Vor dem Aufkleben sollte die Haut vorsichtig mit sauberem Wasser (keine Reinigungsmittel verwenden!) gereinigt und gut abgetrocknet werden. Das transdermale Pflaster wird dann mit leichtem Druck der flachen Hand (ca. 30 Sekunden lang) aufgeklebt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die zu beklebende Stelle keine Mikroläsionen (z. B. durch Bestrahlung oder Rasur) und keine Hautirritationen aufweist.

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

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

Dauer der Anwendung

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

Wenn sich nach Abziehen des transdermalen Pflasters Rückstände auf der Haut befinden, können diese mit reichlich Wasser und Seife entfernt werden. Die Reinigung sollte keinesfalls mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese - bedingt durch die Wirkung des transdermalen Pflasters - durch die Haut penetrieren könnten.

Die benötigte Applikationsfläche kann bei fortschreitender Dosiserhöhung bis zu einem Punkt führen, an dem eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Fentavera darf nicht angewendet werden bei:

- akuten oder postoperativen Schmerzzuständen, da bei einer kurzzeitigen Anwendung keine Dosistitration möglich ist, und da eine schwere oder lebensbedrohliche Hypoventilation auftreten kann
- schwer beeinträchtigter ZNS-Funktion
- schwerer Atemdepression

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, sollten nach Entfernen von Fentavera 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.

Fentavera Pflaster sollen vor und nach Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Fentavera Pflaster nicht zerschneiden. Ein geteiltes, zerschnittenes oder in irgendeiner Weise beschädigtes Pflaster sollte nicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel sollen nur unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet werden, die mit der Pharmakokinetik von transdermalen Fentanyl-Pflastern und mit dem Risiko für schwere Hypoventilation vertraut sind.

Bei dem Wechsel zwischen verschiedenen fentanylhaltigen Systemen ist zur Sicherstellung der kontinuierlichen Schmerzstillung eine zusätzliche ärztliche Überwachung und Aufklärung der Patienten über die Anwendung (eventuell wie bei Neueinstellung) angeraten.

Atemdepression

Wie bei allen potenten Opioiden kann es unter der Behandlung mit Fentavera bei einigen Patienten zu einer signifikanten Atemdepression kommen. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Eine Atemdepression kann auch nach Entfernen des Pflasters fortbestehen. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung steigt mit zunehmender Dosis (siehe Abschnitt 4.9). Zentral dämpfende Arzneimittel können sie verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Lungenerkrankungen

Fentavera kann bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Atemantrieb reduzieren und den Atemwegswiderstand erhöhen.

Abhängigkeit und Missbrauchspotenzial

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

Fentanyl kann in einer ähnlichen Art und Weise missbraucht werden wie andere Opioid-Agonisten. Missbrauch oder vorsätzlich falsche Anwendung von Fentavera könnte zu einer Überdosierung und/oder zum Tode führen. Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogenabhängigkeit/Alkoholmissbrauch sind stärker gefährdet, eine Abhängigkeit und einen Missbrauch bei einer Opioid-Therapie zu entwickeln. Patienten mit erhöhtem Risiko zum Missbrauch von Opioiden können dennoch mit Opioid-Formulierungen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung behandelt werden. Jedoch ist es bei diesen Patienten erforderlich, auf Zeichen von falschem Gebrauch, Missbrauch oder Sucht zu achten.

Erhöhter intrakranialer Druck

Fentavera sollte bei Patienten, die besonders anfällig für intrakranielle Effekte der CO₂-Retention sind wie diejenigen mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma, sowie bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie hervorrufen und sollte daher bei Patienten mit Bradyarrhythmien mit Vorsicht angewendet werden.

Opioide können eine Hypotonie auslösen, besonders bei Patienten mit einer akuten Hypovolämie. Die zugrundeliegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie sollte vor Beginn einer Behandlung mit einem transdermalen Fentanylpflaster behandelt werden.

Leberfunktionsstörungen

Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, können Leberfunktionsstörungen seine Ausscheidung verzögern. Wenn Patienten mit Leberfunktionsstörungen Fentavera erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Weniger als 10% des Fentanyls wird unverändert über die Niere ausgeschieden und im Gegensatz zum Morphin werden keine bekannten aktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Fentavera erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden.

Fieber/äußere Wärmeanwendung

Ein pharmakokinetisches Modell weist darauf hin, dass sich die Fentanylkonzentration im Blut möglicherweise um ein Drittel erhöht, wenn die Temperatur der Haut auf 40 C ansteigt. Daher müssen fiebrige Patienten auf Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis von Fentavera ggf. angepasst werden. Es besteht die Möglichkeit einer temperaturabhängigen erhöhten Fentanyl-Freisetzung aus dem Pflaster mit dem Risiko einer Überdosierung und letalem Ausgang. Eine bei gesunden Erwachsenen durchgeführte klinische pharmakologische Studie zeigte, dass die Anwendung von Hitze

über dem Fentavera-Pflaster die mittleren AUC-Werte bis 120% und die mittleren C_{\max} -Werte bis 61% erhöhte. Alle Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Stelle, an der das Pflaster angebracht wurde, keinen Wärmequellen ausgesetzt werden darf. Dazu gehören u. a. Heizkissen und -decken, geheizte Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungsstrahler, intensive Sonnenbäder, Wärmflaschen, Sauna und ausgedehnte heiße (Whirlpool-) Bäder.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentavera zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

Die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie mit Arzneimitteln, welche den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidasehemmern (MAOH)), auftreten. Dies kann im Rahmen der empfohlenen Dosierung auftreten.

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

Falls ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte die Behandlung mit Fentavera 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).

Durchbruchschmerzen

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

Kinder und Jugendliche

Fentavera darf bei **opioidnaiven pädiatrischen Patienten** nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht die Möglichkeit für eine schwere oder lebensbedrohende Hypoventilation, unabhängig von der Dosierung des transdermalen Fentavera-Pflasters.

Fentavera wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Fentavera sollte nur bei opioidtoleranten Kindern von 2 Jahren oder älter angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Fentavera sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Damit das Pflaster von kleinen Kindern nicht eigenständig entfernt und verzehrt werden kann, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle von Fentavera geboten (siehe Abschnitt 4.2). Das Haften des Pflasters sollte sorgfältig überprüft werden.

Ältere Patienten

Daten aus Studien mit intravenösem Fentanyl lassen darauf schließen, dass die renale Clearance älterer Patienten möglicherweise vermindert, die Halbwertszeit verlängert ist und sie empfindlicher auf die Substanz reagieren als jüngere Patienten. Wenn ältere Patienten Fentavera erhalten, sollten diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gastrointestinaltrakt

Opioide 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 Fentavera beendet werden.

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, wie Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika und Muskelrelaxanzien, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann die sedierende Wirkung verstärkt werden. Das Auftreten einer Hypoventilation, Hypotonie und tiefer Sedierung oder Koma sowie Letalität ist möglich. Wenn eine Kombination von Fentavera mit einem der aufgeführten Arzneimittel in Erwägung gezogen wird, sollte eine besondere Patientenfürsorge und -beobachtung erfolgen und die Dosis von einem oder beiden Arzneimitteln reduziert werden.

CYP3A4-Inhibitoren

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

Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Nelfinavir, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem und Amiodaron) 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 Patientenbetreuung und -überwachung angebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von transdermal angewendetem Fentanyl und CYP3A4-Inhibitoren wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht.

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

CYP3A4-Induktoren

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

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Die Anwendung von Fentavera bei Patienten, die gleichzeitig MAO-Hemmer einnehmen, wird nicht empfohlen. Über schwere und unvorhersagbare Interaktionen mit MAO-Hemmern, einschließlich einer Potenzierung der Opiatwirkungen oder der serotoninen Effekte wurde berichtet. Daher sollte Fentavera nicht innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel

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

Gemischte Agonisten/Antagonisten

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fentanyl 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. Fentanyl passiert die Plazenta. Es wurde über ein neonatales Entzugssyndrom bei Neugeborenen berichtet deren Mutter transdermales Fentanyl während der Schwangerschaft längerfristig angewendet hatten. Fentavera sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Die Anwendung von Fentavera während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, weil es nicht zur Behandlung von akuten oder postoperativen Schmerzen angewendet werden sollte (siehe Abschnitt 4.3). Weil Fentanyl die Plazenta passiert, könnte die Anwendung von Fentavera während der Geburt zudem zu einer Depression des Atemzentrums beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und/oder Atemdepression beim gestillten Säugling hervorrufen. Daher sollte das Stillen während der Behandlung mit Fentavera und für mindestens 72 Stunden nach dem Entfernen des Pflasters unterbrochen werden.

Fertilität

In Tierstudien wurde bei hohen Dosen eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fentavera kann einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Bei stabil auf Fentavera eingestellten Patienten ist - ohne weitere Beeinflussung durch andere Wirkstoffe - im Allgemeinen eine wesentliche Beeinträchtigung der Verkehrstauglichkeit nicht zu erwarten. Insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Kombination mit anderen Medikamenten kann jedoch im Einzelfall das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt ist. Daher ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanylpflastern wurde bei 1854 erwachsenen und pädiatrischen Studienteilnehmern in 11 klinischen Studien (doppelblind [Plazebo oder aktive Kontrolle] und/oder offen [keine Kontrolle oder aktive Kontrolle]) für die Behandlung chronischer tumorbedingter und nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis und lieferten Sicherheitsdaten.

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien waren die am häufigsten (d.h. $\geq 10\%$ Inzidenz) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Übelkeit (35,7%), Erbrechen (23,2%), Obstipation (23,1%), Somnolenz (15,0%), Schwindel (13,1%) und Kopfschmerz (11,8%).

Die schwerste Nebenwirkung von Fentanyl ist eine Atemdepression.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Fentanylpflastern berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten Nebenwirkungen und der Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Tabelle 4: Nebenwirkungen von Fentanylpflaster aus klinischen Studien und Erfahrung nach Markteinführung

Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit				anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoid Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit				
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depression, Angstgefühl, Verwirrheitszustand, Halluzinationen	Agitiertheit, Desorientiertheit, Euphorie			

Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen ¹	Tremor, Parästhesie	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grandmal-Anfälle), Amnesie, Sprachstörungen			
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Drehschwindel				
Herzkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose	Arrhythmien		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie	Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression, Atemnot	Apnoe, Hypoventilation		Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ¹ , Erbrechen ¹ , Obstipation ¹	Diarrhö ¹ , Mundtrockenheit, abdominale Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus	Subileus	schmerzhafte Flatulenz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schwitzen, Pruritus ¹ , Hautausschlag, Erythem	Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankung, Dermatitis, Kontaktdermatitis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelzucken			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalt			Oligurie, Zystalgie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektiler Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion			
Allgemeine Er-		Fatigue,	Reaktion an	Dermatitis		

krankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		periphere Ödeme, Asthenie, Unpässlichkeit (Malaise), Kältegefühl	der Applikationsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Gefühl von Temperaturschwankungen, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Entzugerscheinungen ² , Pyrexie	an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle		
--	--	--	---	--	--	--

¹ siehe Abschnitt 4.8 d)

² siehe Abschnitt 4.8 c)

Sojaöl kann in sehr seltenen Fällen allergische Reaktionen hervorrufen.

c) Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Wie bei anderen Opioid-Analgetika können sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit bei wiederholter Anwendung von Fentavera entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Umstellung von anderen stark wirksamen Opioiden auf Fentavera oder bei abruptem Abbruch der Therapie kann es bei einigen Patienten zu Entzugerscheinungen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzuständen und Kältezittern, kommen (siehe Abschnitt 4.2).

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

d) Pädiatrische Population

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

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 über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53174 Bonn; Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Eine Überdosierung von Fentanyl zeigt sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Effekte, wovon eine Atemdepression die schwerste ist.

Behandlung:

Bei einer Atemdepression wird Fentavera unverzüglich entfernt und der Patient durch Ansprache oder körperliche Stimulierung zum Atmen angehalten. Danach kann ein spezifischer Antagonist wie Naloxon verabreicht werden, wobei die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten. Das Intervall zwischen den intravenösen Gaben des Antagonisten sollte vorsichtig gewählt werden, da es nach Entfernung des Pflasters zu einer Re-Narkotisierung kommen kann. Eine wiederholte intravenöse Gabe oder eine kontinuierliche Naloxon-Infusion kann erforderlich werden. Nach Antagonisierung kann es zu plötzlich einsetzenden Schmerzen und Katecholaminfreisetzung kommen.

Bei einer Verschlechterung der klinischen Situation sollten die Atemwege offen gehalten und u. U. intubiert werden. Die Atmung sollte unterstützt und kontrolliert sowie ggf. Sauerstoff gegeben werden. Auf normale Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsaufnahme ist zu achten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid; 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 opioidnaiven Patienten zu einem minimalen analgetischen Effekt führen, schwanken zwischen 0,3 bis 1,5 ng/ml; über Serumkonzentrationen von 2 ng/ml nimmt die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu. Die Konzentration, bei der Opioid-induzierte Nebenwirkungen auftreten, steigt mit der Expositionsdauer des Patienten gegenüber Fentanyl. Die Neigung zur Toleranzentwicklung ist interindividuell stark unterschiedlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Applikation des transdermalen Pflasters wird Fentanyl über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich über die Haut aufgenommen. Bedingt durch die freisetzende Polymer-Matrix und die Diffusion von Fentanyl durch die Hautschichten ist die Freisetzungsrate relativ konstant. Der bestehende Konzentrationsgradient zwischen der Matrix und der niedrigeren Konzentration in der Haut bewirkt die Wirkstofffreisetzung. Nach initialer Applikation steigen die Serumkonzentrationen von Fentanyl allmählich an, stabilisieren sich im Allgemeinen im Zeitraum zwischen 12 und 24 Stunden nach Applikation und bleiben dann relativ konstant für den gesamten Rest der 72-Stunden-Periode. Die erreichbaren Serumkonzentrationen sind proportional der Größe des Fentavera-Pflasters. Am Ende der zweiten 72-Stunden-Applikation ist eine Steady-state-Serumkonzentration erreicht und wird bei nachfolgendem Gebrauch von Pflastern derselben Größe aufrechterhalten.

Ein pharmakokinetisches Modell weist darauf hin, dass Fentanyl-Serumkonzentrationen bis 14% ansteigen können (Bereich 0-26%), wenn ein neues Pflaster nach 24 Stunden anstatt der empfohlenen 72-Stunden-Applikation angebracht wird.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt ca. 84%.

Metabolisierung

Fentanyl ist ein Arzneimittel mit hoher Clearance und wird schnell und extensiv hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit Norfentanyl ist inaktiv. Die

Haut scheint transdermal freigesetztes Fentanyl nicht zu metabolisieren. Dies wurde in einem humanen Keratinozyten Zell-Assay und in klinischen Studien festgestellt, in denen 92% der vom Pflaster abgegebenen Dosis als unverändertes Fentanyl im systemischen Blutkreislauf nachgewiesen wurde.

Elimination

Nach Entfernen des Pflasters fallen nach einer 24-Stunden-Applikation die Serum-Fentanylkonzentrationen langsam ab mit einer Halbwertszeit von ca. 17 Stunden (Bereich 13-22) bei Erwachsenen bzw. 22-25 Stunden bei Kindern. In einer anderen Untersuchung liegt die mittlere Halbwertszeit nach einer 72-Stunden-Applikation zwischen 20 und 27 Stunden. Die kontinuierliche Absorption von Fentanyl aus dem Hautdepot führt zu einer langsameren Elimination aus dem Körper als nach intravenöser Infusion, bei der die Halbwertszeit ungefähr 7 Stunden (Bereich 3-12) beträgt. Innerhalb von 72 Stunden nach intravenöser Gabe von Fentanyl wird ungefähr 75% der Fentanyl-Dosis überwiegend als Metaboliten und nur zu weniger als 10% unverändert über den Urin ausgeschieden. Ca. 9% der Dosis werden in überwiegend metabolisierter Form mit den Fäzes ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Daten von Untersuchungen mit intravenösem Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine verminderte Clearance, eine verlängerte Halbwertszeit haben können und sie empfindlicher auf die Substanz als jüngere Patienten reagieren können. In einer Studie bei gesunden älteren Probanden mit Fentanyl Pflaster waren die pharmakokinetischen Daten zu Fentanyl im Vergleich zu denen gesunder jüngerer Probanden nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen tendenziell niedriger lagen und die Werte für die mittlere Halbwertszeit auf ungefähr 34 Stunden verlängert waren. Ältere Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Die Sicherheit von Fentanylpflastern wurde bei 289 pädiatrischen Studienteilnehmern (< 18 Jahre) in 3 klinischen Studien für die Behandlung chronischer oder andauernder tumorbedingter und nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis und lieferten Sicherheitsdaten. Obwohl die Einschlusskriterien für pädiatrische Studien einen Einschluss auf Teilnehmer begrenzen, die mindestens 2 Jahre alt sind, erhielten 2 Teilnehmer dieser Studien ihre erste Dosis mit 23 Monaten.

Fentavera wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. In Untersuchungen bei älteren Kindern konnte nach Anpassung hinsichtlich des Körpergewichts gezeigt werden, dass die Clearance bei pädiatrischen Patienten um ca. 20% höher lag als bei Erwachsenen. Diese Ergebnisse wurden bei den Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt. Fentavera sollte ausschließlich opioidtoleranten Kindern ab 2 Jahren oder älter verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

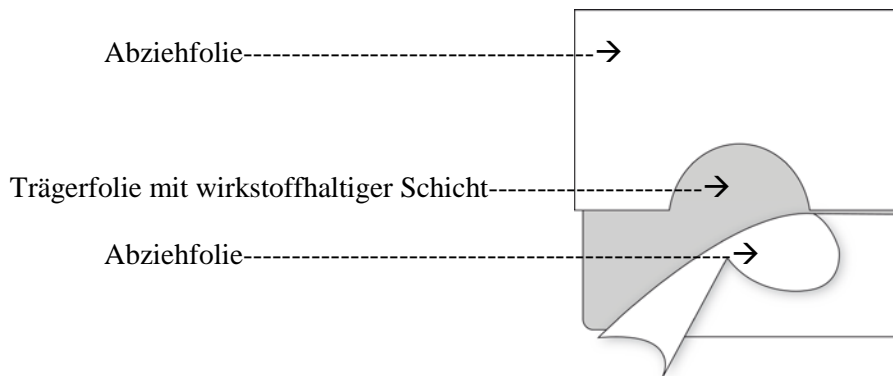
Leberfunktionsstörung

In einer Untersuchung bei Patienten mit Leberzirrhose wurde die Pharmakokinetik nach einmaliger Applikation von 50 Mikrogramm/h beurteilt. Obwohl t_{max} und $t_{1/2}$ nicht verändert waren, erhöhten sich die mittlere Plasma C_{max} und die AUC-Werte um ungefähr 35% und entsprechend 73% bei diesen Patienten. Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität beobachtet und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Daten, die mit intravenös verabreichtem Fentanyl bei Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterzogen, erhoben wurden, lassen darauf schließen, dass die Clearance von Fentanyl in dieser Patienten-Gruppe reduziert sein könnte. Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Fentavera erhalten, sollten sie sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität überwacht und die Dosis wenn nötig vermindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Das transdermale Pflaster ist eine für die systemische Verabreichung von Fentanyl neuartige Darreichungsform, mit der konstante Serumspiegel von Fentanyl über 72 Stunden bei einer Applikation erreicht werden.



Das transdermale Pflaster besteht aus zwei funktionalen Schichten:

Die Oberseite besteht aus einer wasserundurchlässigen Trägerfolie. Darauf befindet sich eine fentanylhaltige, selbstklebende Matrixschicht. Diese Matrixschicht ist durch eine Abziehfolie bedeckt, die vor dem Gebrauch aufgrund der Schlitzung einfach zu entfernen ist.

Entsprechend der unterschiedlich großen Absorptionsfläche der fünf Systeme von 4,25, 8,5, 17, 25,5 und 34 cm² werden etwa 12, 25, 50, 75 oder 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde an die Haut abgegeben. Dies wird durch die Polymer-Matrix gewährleistet: Entlang eines Konzentrationsgradienten zwischen der arzneimittelhaltigen Polymer-Matrix mit hoher Fentanylkonzentration und der Haut mit niedriger Fentanylkonzentration diffundiert das Fentanyl in Richtung der niedrigeren Konzentration, also in Richtung Haut, kontinuierlich über einen Zeitraum von 72 Stunden.

Die relative Bioverfügbarkeit von einem transdermalen Pflaster liegt bei 92%. Die verschiedenen Stärken zeigten Dosisproportionalität.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In einer Studie an Ratten zeigte sich kein Einfluss auf die männliche Fertilität. In einer weiteren Studie zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung bei Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 Mikrogramm/kg/Tag, s.c.) ein durch die männlichen Tiere vermittelter Effekt beobachtet, der vermutlich mit den sedierenden Wirkungen von Fentanyl in tierexperimentellen Untersuchungen zusammenhängt. Untersuchungen an weiblichen Ratten zeigten verminderte Fertilität und Embryomortalität auf. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die embryotoxischen Effekte indirekt durch eine maternale Toxizität ausgelöst werden und nicht auf einer direkten Wirkung des Wirkstoffes auf den sich entwickelnden Embryo beruhen. Untersuchungen an zwei Spezies ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. In einer Prä- und Postnatalstudie war die Überlebensrate der Nachkommen am Tag 4 der Laktationsperiode signifikant erniedrigt falls Dosen verabreicht wurden, die zu einer leichten Reduzierung des mütterlichen Körpergewichtes führten. In einer Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an Ratten, die maternal toxische Dosen Fentanyl erhielten, wurde eine Verzögerung der körperlichen Entwicklung, der sensorischen Funktionen, der Reflexe und des Verhaltens der Nachkommen beobachtet. Diese Effekte könnten auf ein verändertes Brutpflegeverhalten der Mutter oder eine indirekte Wirkung von Fentanyl auf die Nachkommen zurückzuführen sein.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten war Fentanyl bei subkutanen Dosen bis zu 33 Mikrogramm/kg/Tag bei männlichen Tieren oder 100 Mikrogramm/kg/Tag bei weiblichen Tieren (entsprechend dem 0,16- und 0,39-fachen der täglichen Humandosis, die durch das

100 Mikrogramm/Stunde Pflaster erreicht wird, basierend auf einem AUC_{0-24h} Vergleich) nicht mit einer erhöhten Tumorinzidenz assoziiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGEBEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Matrix:

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (50:50)

Aloe-vera-Blätter Extrakt Öl (auf Basis von Sojaöl, Tocopherolacetat)

Kolophonium

Schutzfolie:

Poly(ethylenterephthalat), Polyester, silikonisiert

Trägerfolie mit Aufdruck:

Poly(ethylenterephthalat)-Folie

Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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 einzeln in einen versiegelten, kindersicheren Beutel verpackt. Der Beutel besteht aus unterschiedlichen Lagen -Polyester, Aluminiumfolie und Surlyn- und ist dicht versiegelt.

Packungen mit 5, 10, 20 transdermalen Pflastern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Hinweis für die Handhabung:
siehe Abschnitt 4.2

Hinweis für die Entsorgung:

Verwendete Pflaster sollten mit den Klebeflächen aneinandergeklebt werden und entsprechend den nationalen Anforderungen für Kinder unzugänglich entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Sonstige Hinweise:

Fentavera Pflaster dürfen ausschließlich auf der Haut der Person zur Anwendung kommen, für die es ärztlicherseits bestimmt ist. In einer kleinen Zahl von Fällen haftete das Pflaster nach engerem

Körperkontakt auf der Haut einer anderen Person. In einem solchen Fall sollte das Pflaster sofort entfernt werden.

Nach dem Aufkleben bzw. dem Entfernen des Pflasters bitte die Hände waschen (keine reinigenden oder seifenartigen Produkte verwenden!).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Acino AG
Am Windfeld 35
D-83714 Miesbach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fentavera 12 Mikrogramm / Stunde transdermales Pflaster: 71774.00.00
Fentavera 25 Mikrogramm / Stunde transdermales Pflaster: 71577.00.00
Fentavera 50 Mikrogramm / Stunde transdermales Pflaster: 71578.00.00
Fentavera 75 Mikrogramm / Stunde transdermales Pflaster: 71579.00.00
Fentavera 100 Mikrogramm / Stunde transdermales Pflaster: 71580.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Juli 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkungen bei der beanspruchten Indikation in Verbindung mit der transdermalen Anwendung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind.