



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Fentanyl-HEXAL® sublingual 67 Mikrogramm Sublingualtabletten
 Fentanyl-HEXAL® sublingual 133 Mikrogramm Sublingualtabletten
 Fentanyl-HEXAL® sublingual 267 Mikrogramm Sublingualtabletten
 Fentanyl-HEXAL® sublingual 400 Mikrogramm Sublingualtabletten
 Fentanyl-HEXAL® sublingual 533 Mikrogramm Sublingualtabletten
 Fentanyl-HEXAL® sublingual 800 Mikrogramm Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fentanyl-HEXAL sublingual 67 Mikrogramm Sublingualtabletten:
 Jede Tablette enthält 110 Mikrogramm Fentanylcitrat, entsprechend 67 Mikrogramm Fentanyl.

Fentanyl-HEXAL sublingual 133 Mikrogramm Sublingualtabletten:
 Jede Tablette enthält 210 Mikrogramm Fentanylcitrat, entsprechend 133 Mikrogramm Fentanyl.

Fentanyl-HEXAL sublingual 267 Mikrogramm Sublingualtabletten:
 Jede Tablette enthält 420 Mikrogramm Fentanylcitrat, entsprechend 267 Mikrogramm Fentanyl.

Fentanyl-HEXAL sublingual 400 Mikrogramm Sublingualtabletten:
 Jede Tablette enthält 630 Mikrogramm Fentanylcitrat, entsprechend 400 Mikrogramm Fentanyl.

Fentanyl-HEXAL sublingual 533 Mikrogramm Sublingualtabletten:
 Jede Tablette enthält 840 Mikrogramm Fentanylcitrat, entsprechend 533 Mikrogramm Fentanyl.

Fentanyl-HEXAL sublingual 800 Mikrogramm Sublingualtabletten:
 Jede Tablette enthält 1260 Mikrogramm Fentanylcitrat, entsprechend 800 Mikrogramm Fentanyl.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Tablette enthält 0,651 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Fentanyl-HEXAL sublingual 67 Mikrogramm Sublingualtabletten:
 Weiße, dreieckige, konvexe Tablette mit

einer Höhe von 5,6 mm und dem Aufdruck „0“.

Fentanyl-HEXAL sublingual 133 Mikrogramm Sublingualtabletten:

Weiße, dreieckige, konvexe Tablette mit einer Höhe von 5,6 mm und dem Aufdruck „1“.

Fentanyl-HEXAL sublingual 267 Mikrogramm Sublingualtabletten:

Weiße, dreieckige, konvexe Tablette mit einer Höhe von 5,6 mm und dem Aufdruck „2“.

Fentanyl-HEXAL sublingual 400 Mikrogramm Sublingualtabletten:

Weiße, dreieckige, konvexe Tablette mit einer Höhe von 5,6 mm und dem Aufdruck „4“.

Fentanyl-HEXAL sublingual 533 Mikrogramm Sublingualtabletten:

Weiße, dreieckige, konvexe Tablette mit einer Höhe von 5,6 mm und dem Aufdruck „5“.

Fentanyl-HEXAL sublingual 800 Mikrogramm Sublingualtabletten:

Weiße, dreieckige, konvexe Tablette mit einer Höhe von 5,6 mm und dem Aufdruck „8“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fentanyl-HEXAL sublingual ist angezeigt für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opioid-Erhaltungstherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.

Bei Durchbruchschmerzen handelt es sich um eine vorübergehende Verschlimmerung der Schmerzen, die trotz anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.

Zu den Patienten, die eine Opioid-Erhaltungstherapie erhalten, werden diejenigen gezählt, die mindestens 60 mg orales Morphin täglich, mindestens 25 Mikrogramm transdermales Fentanyl pro Stunde, mindestens 30 mg Oxycodon täglich, mindestens 8 mg orales Hydromorphon täglich oder eine analgetisch gleichwertige Dosis eines anderen Opioids über eine Woche oder länger erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Krebspatienten hat. Der Arzt sollte das Missbrauchspotenzial von Fentanyl bedenken. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht gleichzeitig zwei verschiedene Formulierungen von Fentanyl für die Behandlung von Durchbruchschmerzen anzuwenden. Andere Fentanyl-Präparate zur Behandlung von Durchbruchschmerzen sollten abgesetzt werden, wenn die

Behandlung auf Fentanyl-HEXAL sublingual umgestellt wird. Die Anzahl verschiedener Wirkstärken, die einem Patienten gleichzeitig zur Verfügung stehen, sollte so gering wie möglich sein, um eine Verwechslung und mögliche Überdosierung zu verhindern.

Art der Anwendung

Fentanyl-HEXAL sublingual sollte an der tiefsten Stelle direkt unter die Zunge gelegt werden.

Fentanyl-HEXAL sublingual sollte nicht geschluckt werden. Die Tablette sollte sich vollständig unter der Zunge auflösen, ohne gekaut oder gelutscht zu werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, nichts zu essen oder zu trinken, bevor sich die Sublingualtablette vollständig aufgelöst hat.

Wenn nach 30 Minuten noch Bruchstücke der Fentanyl-HEXAL sublingual-Tablette vorhanden sind, können diese geschluckt werden.

Patienten mit Mundtrockenheit können die Mundschleimhaut vor der Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual mit Wasser befeuchten.

Die Tablette sollte nach der Entnahme aus der Blisterpackung nicht weiter aufbewahrt werden, da ansonsten die Unversehrtheit der Tablette nicht mehr garantiert werden kann und das Risiko einer unbeabsichtigten Exposition besteht.

Dosistitration

Bevor die Patienten auf Fentanyl-HEXAL sublingual eingestellt werden, wird davon ausgegangen, dass die vorbestehenden chronischen Schmerzen durch eine Opioid-Therapie unter Kontrolle gebracht sind und dass in der Regel höchstens vier Episoden mit Durchbruchschmerzen pro Tag auftreten.

Das Ziel der Dosistitration ist die Bestimmung einer optimalen Erhaltungsdosis für die laufende Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden. Diese optimale Dosis sollte eine adäquate Schmerzlinderung bei akzeptablen Nebenwirkungen ermöglichen.

Die optimale Dosierung von Fentanyl-HEXAL sublingual wird individuell durch eine aufsteigende Titration ermittelt. Für die Titrationsphase sind mehrere Stärken verfügbar. Die Anfangsdosis von Fentanyl-HEXAL sublingual sollte 133 Mikrogramm betragen und kann bei Bedarf mit den verfügbaren Wirkstärken auftriiert werden.

Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, bis eine optimale Dosis erreicht ist.



Die Umstellung von anderen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fentanyl auf Fentanyl-HEXAL sublingual darf aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsprofile nicht im Verhältnis 1:1 erfolgen. Bei einer Umstellung von einem anderen Fentanyl-haltigen Arzneimittel muss eine neue Dosistitration mit Fentanyl-HEXAL sublingual durchgeführt werden.

Zur Titration wird das nachfolgende Dosierungsschema empfohlen. Allerdings muss der Arzt in allen Fällen die klinische Situation des Patienten, das Alter und vorhandene Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Bei allen Patienten muss die Therapie mit einer einzigen 133 Mikrogramm Sublingualtablette begonnen werden. Wird innerhalb von 15–30 Minuten nach der Anwendung einer einzelnen Tablette keine adäquate Analgesie erreicht, kann eine zusätzliche (zweite) 133 Mikrogramm Tablette angewendet werden. Wenn für die Behandlung einer Durchbruchschmerz-Episode mehr als eine Dosiereinheit notwendig ist, sollte eine Erhöhung der Dosis auf die nächst höhere verfügbare Tablettenstärke in Betracht gezogen werden (siehe Abbildung unten). Eine weitere Erhöhung der Dosis sollte schrittweise erfolgen, bis eine adäquate Analgesie erreicht wird. Die Wirkstärke der zusätzlichen (zweiten) Sublingualtablette sollte bei Dosierungen von 533 Mikrogramm von 133 auf 267 Mikrogramm erhöht werden. Dieses Schema ist nachfolgend dargestellt (siehe Tabelle). Während dieser Titrationsphase sollten bei jeder einzelnen Episode von Durchbruchschmerzen nicht mehr als zwei (2) Tabletten angewendet werden.

Wirkstärke (Mikrogramm) der ersten Tablette bei einer Durchbruchschmerz-Episode	Wirkstärke (Mikrogramm) der zusätzlichen (zweiten) Sublingualtablette, die bei Bedarf 15–30 Minuten nach der ersten Tablette angewendet wird
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

Falls mit einer höheren Wirkstärke eine ausreichende Analgesie erreicht wird, aber die auftretenden Nebenwirkungen nicht akzeptabel sind, kann eine dazwischen liegende Wirkstärke gegeben werden (gegebenenfalls unter Verwendung der 67 Mikrogramm oder 133 Mikrogramm Tablette).

Dosierungen von mehr als 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Um das Risiko Opioid-bedingter Nebenwirkungen zu minimieren, und um die angemessene Dosis zu bestimmen, ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle der Patienten während der Titrationsphase unbedingt erforderlich.

Beim Ausbleiben einer adäquaten Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit von Hyperalgesie, Toleranz und Fortschreiten der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Erhaltungstherapie

Sobald eine geeignete Dosis gefunden wurde, die auch aus mehr als einer Tablette bestehen kann, sollten die Patienten auf dieser Dosis gehalten werden, und die Anwendung sollte auf eine Höchstmenge von vier Dosen Fentanyl-HEXAL sublingual pro Tag beschränkt werden.

Erneute Dosisanpassung

Falls sich das Ansprechen des Patienten auf die eingestellte Fentanyl-Dosis hinsichtlich Analgesie oder Nebenwirkungen deutlich verändert, muss die Dosis möglicherweise angepasst werden, damit eine optimale Dosierung weiterhin gewährleistet bleibt.

Wenn durchgängig mehr als vier Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag auftreten, sollte die Dosis des zur Behandlung der chronischen Schmerzen verwendeten langwirksamen Opioids überprüft werden. Wird das langwirksame Opioid oder dessen Dosierung verändert, sollte auch die angewendete Fentanyl-HEXAL sublingual-Dosis überprüft und gegebenenfalls erneut titriert werden, um sicherzustellen, dass der Patient die optimale Dosis erhält.

Es ist zwingend erforderlich, dass jede erneute Dosisanpassung eines Analgetikums unter ärztlicher Aufsicht erfolgt.

Absetzen der Therapie

Fentanyl-HEXAL sublingual sollte unverzüglich abgesetzt werden, wenn beim Patienten keine Durchbruchschmerzepisoden mehr auftreten. Die Behandlung gegen die anhaltenden Hintergrundschmerzen sollte gemäß ärztlicher Verordnung beibehalten werden.

Wenn ein Absetzen aller Opioidtherapien erforderlich ist, muss der Patient vom Arzt engmaschig überwacht werden, um das Risiko von Entzugserscheinungen aufgrund eines abrupten Absetzens zu minimieren.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Dosistitration muss bei älteren Patienten mit besonderer Sorgfalt erfolgen, und die Patienten sollten insbesondere auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet werden.

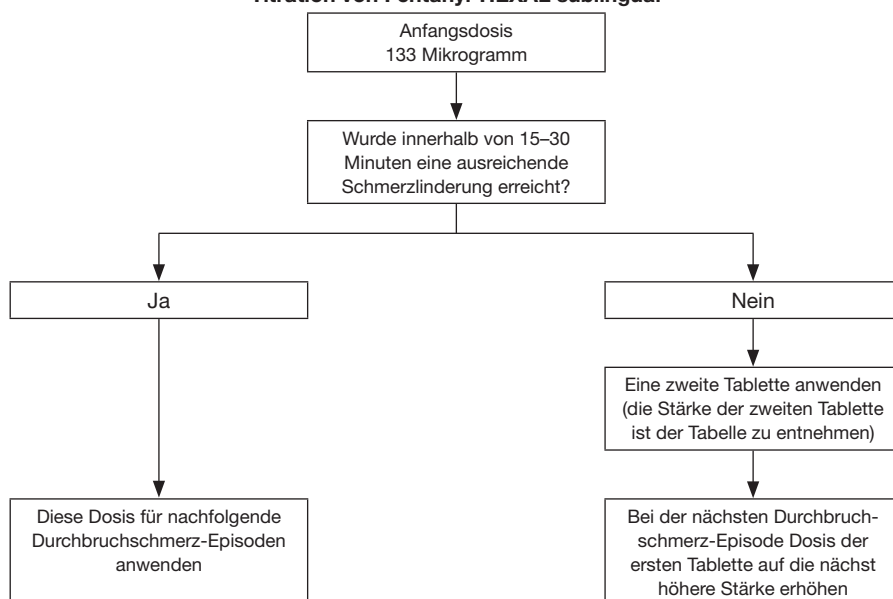
Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sollten während der Titrationsphase sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität hin beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht indiziert, da

Titration von Fentanyl-HEXAL sublingual





keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht
- Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen
- gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Anwendung von MAO-Hemmern
- schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten und ihre Betreuer müssen darauf hingewiesen werden, dass Fentanyl-HEXAL sublingual einen Wirkstoff in einer Menge enthält, die für Kinder tödlich sein kann, und dass die Tabletten daher für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden müssen.

Um das Risiko Opioid-bedingter Nebenwirkungen zu minimieren und um die wirksame Dosis zu bestimmen, ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle der Patienten während der Titrationsphase unbedingt erforderlich.

Es ist wichtig, dass die Therapie mit langwirksamen Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Fentanyl-HEXAL sublingual begonnen wird, und dass der Patient die Therapie mit langwirksamen Opioiden weiterführt, während er Fentanyl-HEXAL sublingual einnimmt.

Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Fentanyl-dosis die Möglichkeit einer opioid-induzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eventuell können eine Verminderung der Fentanyl-dosis, ein Abbruch der Fentanylbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung angezeigt sein.

Wie bei allen Opioiden besteht auch bei Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual ein Risiko für eine klinisch relevante Atemdepression. Besondere Vorsicht ist bei der Titration von Fentanyl-HEXAL sublingual bei Patienten mit nicht-schwerwiegender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Erkrankungen geboten, die für eine Atemdepression prädisponieren, da es hier sogar bei den üb-

lichen therapeutischen Dosen von Fentanyl-HEXAL sublingual zur Verringerung des Atemantriebes bis hin zur respiratorischen Insuffizienz kommen kann.

Fentanyl-HEXAL sublingual sollte nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten zur Anwendung kommen, die besonders anfällig für intrakranielle Wirkungen einer CO₂-Retention sein können, wie z. B. Patienten mit Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks oder einer Bewusstseins Einschränkung. Opioide können den klinischen Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern und sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist.

Fentanyl kann eine Bradykardie hervorrufen. Bei der Anwendung von Fentanyl bei Patienten mit früherer oder vorbestehender Bradyarrhythmie ist Vorsicht geboten.

Ebenfalls mit Vorsicht sollte Fentanyl-HEXAL sublingual bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft. Nach der Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual kann eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des eingenommenen Fentanyls erhöhen als auch dessen systemische Clearance herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioid-Effekte zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung besondere Sorgfalt geboten.

Besondere Aufmerksamkeit erfordern Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

Fentanyl-HEXAL sublingual wurde nicht bei Patienten mit Wunden im Mund oder Mukositis untersucht. Bei diesen Patienten kann das Risiko erhöhter systemischer Wirkstoffspiegel bestehen. Daher ist hier in der Titrationsphase besondere Vorsicht geboten.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl-HEXAL sublingual gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Verwendung von sero-

tonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) sowie von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidase-[MAO-]Hemmer), kann sich ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom ausbilden. Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Auffälligkeiten (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) einschließen.

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom ist die Behandlung mit Fentanyl-HEXAL sublingual abzubrechen.

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Gewöhnung und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Es ist bekannt, dass nach therapeutischer Anwendung von Opioiden eine iatrogene Abhängigkeit auftreten kann.

Dieses Arzneimittel enthält 0,651 mg Natrium/Tablette. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fentanyl wird vorwiegend über das humane Cytochrom-P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Es können also Wechselwirkungen auftreten, wenn Fentanyl-HEXAL sublingual zusammen mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Fentanyl-HEXAL sublingual herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft



und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Fentanyl-HEXAL sublingual zusammen mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über längere Zeit sorgfältig überwacht werden. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen zentral-dämpfenden Substanzen, wie anderen Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann additive dämpfende Effekte ergeben.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

Die Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual ist bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer erhalten haben, kontraindiziert, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von partiellen Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Diese binden mit hoher Affinität an Opioidrezeptoren mit relativ geringer intrinsischer Aktivität und wirken somit der schmerzlindernden Wirkung von Fentanyl teilweise entgegen; darüber hinaus können sie Entzugssymptome bei opioidabhängigen Patienten hervorrufen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Fentanyl-HEXAL sublingual darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Nach einer Langzeitanwendung kann Fentanyl beim Neugeborenen eine Entzugssymptomatik hervorrufen.

Es wird davon abgeraten, Fentanyl während der Wehen und der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) anzuwenden, da Fentanyl plazentagängig ist und beim Fetus oder Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen kann. Wenn Fentanyl-HEXAL sublingual dennoch angewendet wird, sollte ein Antidot für das Kind unmittelbar bereitgehalten werden.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind zu Sedation und Atemdepression führen. Fentanyl sollte von stillenden Frauen nicht angewendet, und das Stillen sollte frühestens 5 Tage nach der letzten Verabreichung von Fentanyl wieder aufgenommen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Allerdings beeinträchtigen Opioid-Analgetika die geistige und/oder körperliche Fähigkeit zur Ausübung potenziell gefährlicher Aufgaben (wie z. B. das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen). Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie unter der Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual Somnolenz, Schwindel oder Sehstörungen bemerken, und das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen zu unterlassen, solange nicht bekannt ist, wie sie auf die Behandlung mit Fentanyl-HEXAL sublingual reagieren.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual sind die für Opiode typischen Nebenwirkungen zu erwarten. Häufig verschwinden diese bei fortgesetzter Anwendung des Präparats oder verlieren an Intensität, während der Patient auf die am besten geeignete Dosis eingestellt wird. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen Atemdepression (die potenziell zu einer Apnoe oder einem Atemstillstand führen kann), Kreislaufdepression, Hypotonie und Schock. Alle Patienten müssen sorgfältig auf diese Nebenwirkungen hin überwacht werden. Zu den sehr häufig gemeldeten Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Kopfschmerzen, Somnolenz/Fatigue und Schwindel.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Fentanyl-HEXAL sublingual und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten während klinischer Studien und nach der Markteinführung beob-

achtet. In der Praxis wurden bei der Behandlung von Durchbruchschmerzen alle Patienten gleichzeitig mit Opioiden gegen ihre Dauerschmerzen behandelt. Daher ist es nicht möglich, die alleinigen Wirkungen von Fentanyl eindeutig abzugrenzen.

Die in klinischen Studien mit Fentanyl-HEXAL sublingual berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen und waren typisch für andere oromukosale Fentanyl-Formulierungen.

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden in der bevorzugten Bezeichnung gemäß MedDRA-Konvention nach Systemorganen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen siehe Tabelle auf Seite 5

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

Es ist zu erwarten, dass die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung mit denen von intravenös angewendetem Fentanyl und anderen Opioiden vergleichbar sind und eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen darstellen. Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen sind dabei ein veränderter Bewusstseinszustand, Bewusstlosigkeit, Koma, Herz-Kreislauf-Versagen, Atemdepression, Atemnot und Atemstillstand, die tödlich enden können.

Das unmittelbare Vorgehen bei einer Opioid-Überdosierung beinhaltet die Entfernung der Fentanyl-HEXAL sublingual Tabletten, wenn diese sich noch im Mund befinden, die Sicherstellung von freien Atemwegen, körperliche und verbale Stimulierung des Patienten, die Beurteilung



der Bewusstseinslage, des Atem- und Kreislaufstatus sowie, falls erforderlich, eine mechanische Beatmung (assistierte Beatmung).

Zur Behandlung einer Überdosierung (versehentliche Einnahme) bei einer Opioid-

naiven Person sollte ein intravenöser Zugang gelegt und je nach klinischer Indikationsstellung Naloxon oder andere Opioid-Antagonisten gegeben werden. Eine Atemdepression als Folge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkungskdauer des Opioid-Antagonisten (so

liegt z. B. die Halbwertszeit von Naloxon im Bereich von 30 bis 81 Minuten), sodass eine wiederholte Gabe erforderlich sein kann. Einzelheiten zur Anwendung sind der Fachinformation des jeweiligen Opioid-Antagonisten zu entnehmen.

Zur Behandlung einer Überdosierung bei Patienten, die eine Opioid-Erhaltungstherapie erhalten, sollte ein intravenöser Zugang gelegt werden. Der adäquate Einsatz von Naloxon oder eines anderen Opioid-Antagonisten kann in manchen Fällen gerechtfertigt sein, ist allerdings mit dem Risiko der Auslösung einer akuten Entzugssymptomatik assoziiert. Bei Auftreten einer schweren oder andauernden Hypotonie kann eine Hypovolämie die Ursache dafür sein. Diese sollte mit bedarfsorientiertem parenteralem Volumenersatz behandelt werden.

Nach der Gabe von Fentanyl und anderen Opioiden kann eine die Atmung beeinträchtigende Muskelrigidität auftreten. In diesem Fall können eine Endotrachealintubation, eine assistierte Beatmung und die Gabe eines Opioid-Antagonisten sowie eines Muskelrelaxans erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phenylpiperidin-Derivate
ATC-Code: N02AB03

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vorwiegend mit dem Opioid- μ -Rezeptor interagiert. Seine primären therapeutischen Wirkungen sind Analgesie und Sedierung. Die sekundären pharmakologischen Wirkungen sind Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie, Obstipation, Miosis, physische Abhängigkeit und Euphorie.

Die analgetischen Wirkungen von Fentanyl sind plasmaspiegelabhängig. Im Allgemeinen erhöhen sich die wirksame Konzentration und die Konzentration, bei der eine Toxizität auftritt, mit zunehmender Gewöhnung gegenüber Opioiden. Wie schnell sich eine Toleranz entwickelt, ist individuell sehr verschieden. Folglich sollte die Dosistitration für Fentanyl-HEXAL sublingual bis zum Erreichen des gewünschten Effekts individuell erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fentanyl-HEXAL sublingual wurden in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie bei 91 Opioid-behandelten erwachsenen Krebspatienten untersucht, die 1 bis 4 Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag erlitten. Der primäre Endpunkt war die auf-

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Angst, Halluzinationen, anormales Denken	abnorme Träume, Depersonalisation, Depression, emotionale Labilität, Euphorie	Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Arzneimittelmissbrauch, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Sedierung, Schwindel	Bewusstseinsverlust, Vertigo, Kopfschmerzen, Myoklonus, Geschmacksstörungen	Koma, Konvulsion, Parästhesie (einschließlich Hyperästhesie/periorale Parästhesie), anormaler Gang/Koordinationsmangel	
Augenerkrankungen			anormales Sehen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)	
Gefäßkrankungen		Vasodilatation		Flush und Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Obstipation	Erbrechen, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Dyspepsie	Ileus, Flatulenz, vergrößertes Abdomen	Zahnfleischschwund, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Schwitzen	Ausschlag	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Unwohlsein	Fatigue, periphere Ödeme, Entzugssyndrom*, neonatales Entzugssyndrom, Pyrexie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		versehentliche Verletzungen		Stürze

* Opiatentzugssymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Angst, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen wurden unter der Behandlung mit transukosalem Fentanyl beobachtet.



Fentanyl-HEXAL® sublingual

summierte Schmerzintensitätsdifferenz 30 Minuten (SPID30) nach der Dosisverabreichung, welche im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant ausfiel ($p < 0,0001$). Auch die aufsummierte Schmerzintensitätsdifferenz ab 6 Minuten und bis zu 60 Minuten nach der Dosisverabreichung war

im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant ($p = 0,02$ nach 6 Minuten und $p < 0,0001$ nach 60 Minuten) (siehe Abbildung 1).

Die überlegene Wirksamkeit von Fentanyl-HEXAL sublingual gegenüber Placebo

wurde durch Daten zu sekundären Endpunkten belegt:

- bei Durchbruchschmerz-Episoden, die mit Fentanyl behandelt wurden, war die mittlere Schmerzintensitätsdifferenz (PID) ab 6 Minuten und bis zu 60 Minuten nach der Dosierung signifikant höher als bei Anwendung von Placebo ($p = 0,003$ bzw. $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 2)
- bei Durchbruchschmerz-Episoden, die mit Fentanyl behandelt wurden, war auch die mittlere Schmerzlinderung ab 6 Minuten und bis zu 60 Minuten nach der Dosierung signifikant höher als bei Anwendung von Placebo ($p = 0,002$ bzw. $p < 0,0001$)
- bei der Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden war signifikant seltener eine Notfallmedikation erforderlich als bei der Anwendung von Placebo
- bei den mit Fentanyl-HEXAL sublingual behandelten Durchbruchschmerz-Episoden wurde nach 15 und 30 Minuten eine signifikante Verbesserung der Schmerzbeurteilung (Verringerung um $\geq 33\%$ bzw. $\geq 50\%$) festgestellt.

Sämtliche Opioid- μ -Rezeptor-Agonisten, einschließlich Fentanyl, rufen dosisabhängig eine Atemdepression hervor. Das Risiko einer Atemdepression ist geringer bei Patienten, die eine langfristige Opioid-Therapie erhalten, da diese Patienten eine Toleranz gegenüber den atemdepressiven Effekten entwickeln.

Während Opiode im Allgemeinen den Tonus der glatten Muskulatur des Harntrakts erhöhen, schwankt die Gesamtwirkung, wobei in manchen Fällen Harndrang und in anderen Fällen Schwierigkeiten beim Harnlassen ausgelöst werden.

Opiode erhöhen den Tonus und vermindern die propulsiven Kontraktionen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes, wodurch sich die Durchgangszeit im Magen-Darm-Trakt verlängert, was möglicherweise für die obstipierende Wirkung von Fentanyl verantwortlich sein könnte.

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die auftreten können, gehören ein Anstieg von Prolaktin im Serum und ein Rückgang von Cortisol und Testosteron im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in klinischen Zeichen und Symptomen äußern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fentanyl ist stark lipophil und kann sehr

Abbildung 1

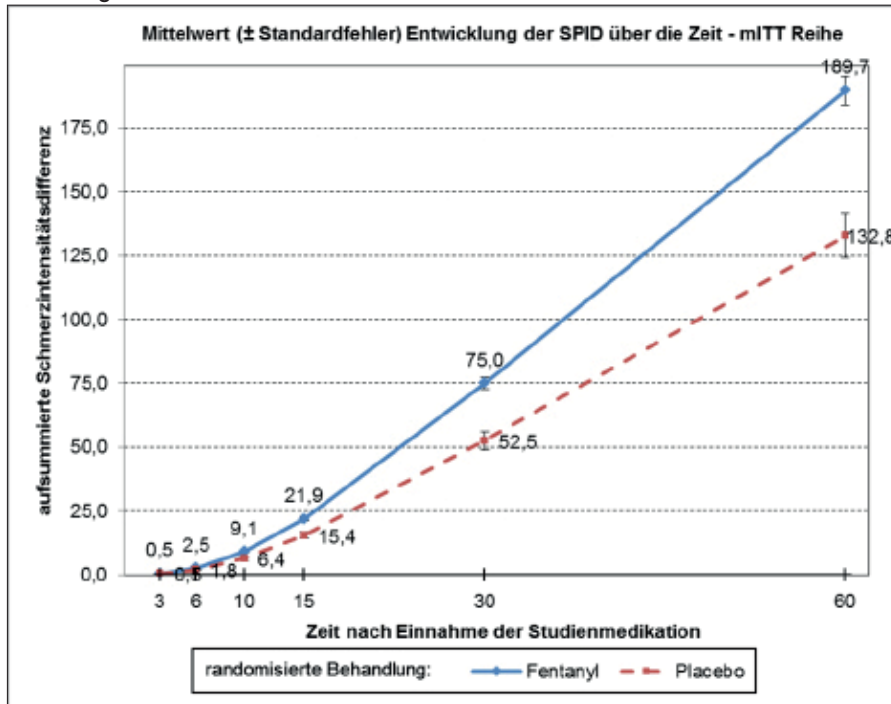
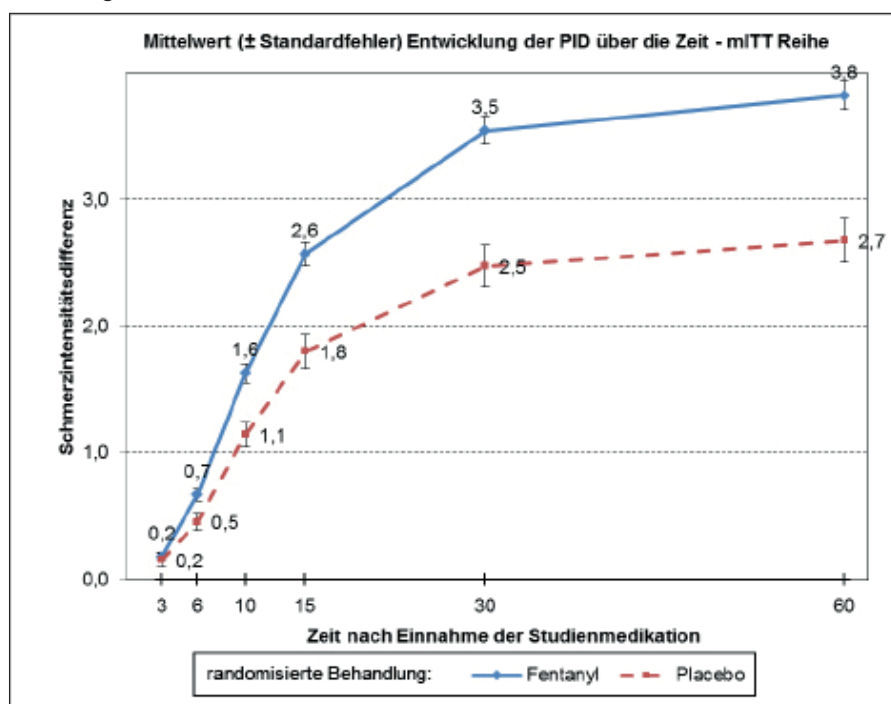


Abbildung 2





rasch über die Mundschleimhaut und langsamer über den Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Nach oraler Gabe unterliegt Fentanyl einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber und dem Darm. Die Metaboliten haben keinen Anteil an den therapeutischen Wirkungen von Fentanyl.

Bei Fentanyl-HEXAL sublingual kommt eine Technologie zum Einsatz, die eine rasche Freisetzung von Fentanyl ermöglicht und den Anteil und die Menge des über die Mundschleimhaut aufgenommenen Fentanyls steigert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Fentanyl-HEXAL sublingual wurde nicht bestimmt, wird aber auf etwa 70 % geschätzt.

Resorption

Die mittlere maximale Plasmakonzentration liegt bei 360 bis 2.070 pg/ml (nach der Anwendung von 133 bis 800 Mikrogramm Fentanyl-HEXAL sublingual) und wird nach 50 bis 90 Minuten erreicht.

Verteilung

Fentanyl ist in hohem Maße lipophil und verteilt sich mit einem großen scheinbaren Verteilungsvolumen gut über das Gefäßsystem. Nach sublingualer Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual erfährt Fentanyl initial eine rasche Verteilung, die ein Gleichgewicht von Fentanyl zwischen Plasma und stark durchbluteten Geweben (Hirn, Herz und Lungen) darstellt. Anschließend erfolgt eine Umverteilung von Fentanyl zwischen tiefem Gewebekompartiment (Muskeln und Fett) und Plasma. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 80 % bis 85 %. Das Hauptbindungsprotein ist alpha-1-saures Glykoprotein, aber auch Albumin und Lipoproteine haben einen gewissen Anteil. Der freie Anteil von Fentanyl erhöht sich bei Vorliegen einer Azidose.

Biotransformation und Elimination

Fentanyl wird in der Leber und in der Darmschleimhaut über die CYP3A4-Isomere zu Norfentanyl metabolisiert. In Tierstudien ist Norfentanyl pharmakologisch nicht aktiv. Mehr als 90 % der verabreichten Fentanyl-Dosis wird durch Biotransformation zu N-dealkylierten und hydroxylierten inaktiven Metaboliten eliminiert.

Nach intravenöser Gabe von Fentanyl werden weniger als 7 % der verabreichten Dosis unverändert im Urin ausgeschieden und nur etwa 1 % findet sich unverändert in den Fäzes wieder. Die Metaboliten werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden, während die fäkale Ausscheidung weniger wichtig ist.

Die terminale Eliminationsphase von Fentanyl ist das Ergebnis der Umverteilung

zwischen Plasma und tiefem Gewebekompartiment. Nach Anwendung von Fentanyl-HEXAL sublingual beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 12 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Es konnte eine Dosisproportionalität von 133 Mikrogramm bis 800 Mikrogramm gezeigt werden.

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung kann die Serumkonzentrationen erhöhen. Ältere, kachektische oder allgemein geschwächte Patienten können eine niedrigere Fentanyl-Clearance aufweisen, was zu einer längeren terminalen Halbwertszeit des Wirkstoffs führen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen zeigten keine substanzinduzierten Missbildungen oder Entwicklungsstörungen bei Verabreichung während der Organogenese.

In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 Mikrogramm/kg/Tag, s.c.) ein durch die männlichen Tiere vermittelter Effekt beobachtet. Dieser Effekt ist vermutlich eine Folge der sedierenden Auswirkungen von Fentanyl im Tierversuch.

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war bei ausgeprägt maternal toxischen Dosierungen die Überlebensrate der Nachkommen signifikant herabgesetzt. Weitere Befunde nach Gabe von maternal toxischen Dosen waren bei F1-Jungtieren eine Verzögerung der physischen Entwicklung, der sensorischen Funktionen, der Reflexe und des Verhaltens. Diese Effekte könnten entweder indirekt durch ein verändertes Pflegeverhalten der Mutter und/oder eine verminderte Milchproduktion oder durch eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere ausgelöst worden sein.

Kanzerogenitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein krebserregendes Potenzial (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC-Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitäts-

studie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fentanylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Calciumhydrogenphosphat
- mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Hypromellose
- Dinatriumhydrogenphosphat
- Macrogol 6000
- Titandioxid (E 171)
- Maltodextrin
- Triacetin
- Macrogol 8000
- Drucktinte (enthält Schellack, Eisen(II,III)-oxid [E 172])

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fentanyl-HEXAL sublingual sollte unter Verschluss aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Abziehbare, kindergesicherte Blisterpackungen aus

- Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminiumfolie
- Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium-PET-Folie

Packungsgrößen: 3 (10, 15 zusätzlich für Fentanyl-HEXAL sublingual 133 Mikrogramm) oder 30 Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com



8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Fentanyl-HEXAL sublingual 67 Mikro-
gramm Sublingualtableten:*
88927.00.00

*Fentanyl-HEXAL sublingual 133 Mikro-
gramm Sublingualtableten:*
88928.00.00

*Fentanyl-HEXAL sublingual 267 Mikro-
gramm Sublingualtableten:*
88929.00.00

*Fentanyl-HEXAL sublingual 400 Mikro-
gramm Sublingualtableten:*
88930.00.00

*Fentanyl-HEXAL sublingual 533 Mikro-
gramm Sublingualtableten:*
88931.00.00

*Fentanyl-HEXAL sublingual 800 Mikro-
gramm Sublingualtableten:*
88932.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULAS-
SUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZU-
LASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen:
06. November 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zu-
lassungen:
02. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel