

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actiq 200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Actiq 400 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Actiq 600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Actiq 800 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Actiq 1200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Actiq 1600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Actiq 200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Eine Lutschtablette enthält 200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Actiq 400 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Eine Lutschtablette enthält 400 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Actiq 600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Eine Lutschtablette enthält 600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Actiq 800 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Eine Lutschtablette enthält 800 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Actiq 1200 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Eine Lutschtablette enthält 1200 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Actiq 1600 Mikrogramm Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle

Eine Lutschtablette enthält 1600 Mikrogramm Fentanyl (als Citrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Lutschtablette enthält circa 1,89 g Glucose und 20-36 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lutschtablette, gepresst, mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle.

Actiq liegt als weiße bis cremefarbene gepresste Pulverarzneimittelmatrix vor, die mit essbarem Klebstoff an einem bruchfesten strahlenundurchlässigen Applikator aus Kunststoff angebracht ist. Die Wirkstärke ist auf der Lutschtablette sowie am Applikator aus Kunststoff angegeben.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Actiq ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Patienten bestimmt, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden als Basistherapie behandelt werden. Durchbruchschmerzen manifestieren sich als vorübergehende Exazerbation von chronischen Schmerzen, die ansonsten unter Kontrolle gebracht sind.

Zu den Patienten, die eine Opioid-Basistherapie 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

Zur Minimierung der Risiken Opioid-bedingter Nebenwirkungen und zur Bestimmung der „erfolgreichen“ Dosis ist die engmaschige ärztliche Kontrolle der Patienten in der Titrationsphase unbedingt erforderlich.

Actiq ist nicht auf Basis der gleichen Dosierung ( $\mu\text{g}$  zu  $\mu\text{g}$ ) mit anderen zur Behandlung von Durchbruchschmerzen zugelassenen kurzwirksamen Fentanyl-Präparaten austauschbar, da sich die pharmakokinetischen Profile und/oder Dosierschemata für diese Produkte signifikant unterscheiden. Die Patienten sollten angewiesen werden, für die Behandlung von Durchbruchschmerzen jeweils nur ein kurzwirksames Fentanyl-Präparat anzuwenden. Andere Fentanyl-Präparate zur Behandlung von Durchbruchschmerzen sollten daher abgesetzt werden, wenn die Behandlung auf Actiq umgestellt wird. Es sollte dem Patienten nur eine minimale Anzahl an verschiedenen Actiq-Wirkstärken gleichzeitig zur Verfügung stehen, um eine Verwechslung und mögliche Überdosierung zu verhindern.

Alle nicht verwendeten Actiq-Lutschtabletten, die der Patient nicht mehr benötigt, müssen ordnungsgemäß entsorgt werden. Die Patienten müssen daran erinnert werden, Actiq für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

#### Erwachsene

##### *Dosistitration und Erhaltungstherapie*

Actiq soll individuell auf eine „erfolgreiche“ Dosis eingestellt werden, die für eine ausreichende Schmerzlinderung sorgt und Nebenwirkungen minimiert. In klinischen Studien konnte die erfolgreiche Dosis von Actiq gegen Durchbruchschmerzen anhand der täglichen Erhaltungsdosis des Opioids nicht vorhergesagt werden.

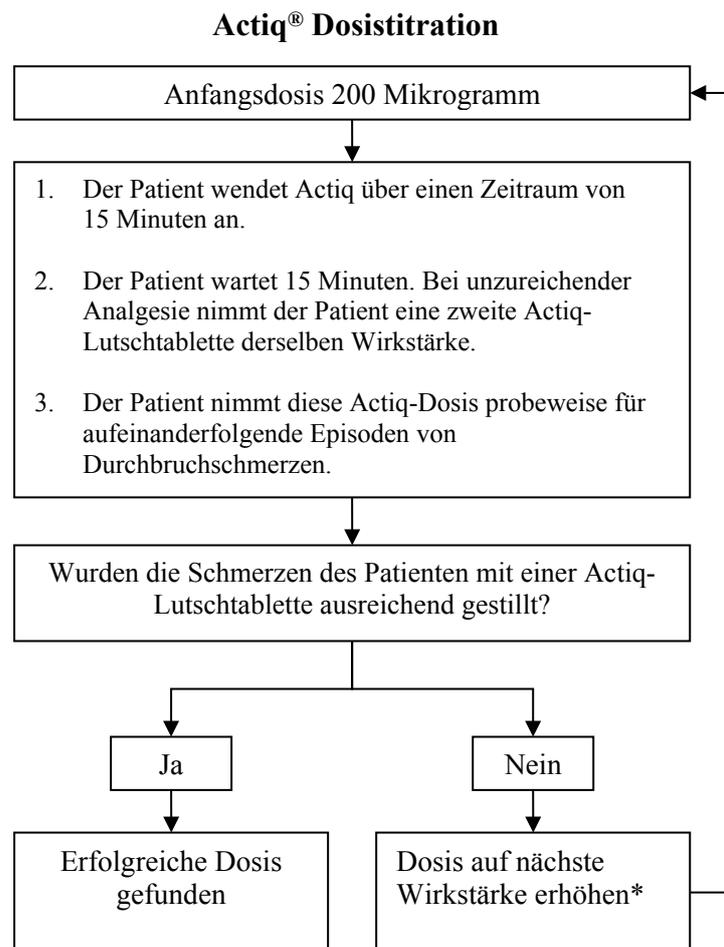
##### a) Titration

Bevor die Patienten auf Actiq 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.

Die Anfangsdosis von Actiq soll 200 Mikrogramm betragen, wobei die Dosis nach Bedarf schrittweise durch die Palette der verfügbaren Wirkstärken (200, 400, 600, 800, 1200 und 1600 Mikrogramm) hochtitriert wird. Die Patienten sollen sorgfältig überwacht werden, bis eine Dosis erreicht ist, die mit einer einzelnen Lutschtablette pro Durchbruchschmerzepisode bei akzeptablen Nebenwirkungen ausreichend schmerzstillend wirkt. Diese Dosis wird als erfolgreiche Dosis bezeichnet.

Wenn in der Titrationsphase nicht innerhalb von 30 Minuten nach Anbruch der ersten Lutschtablette (d. h. 15 Minuten nach vollständiger Aufnahme einer einzelnen Actiq-Lutschtablette) eine ausreichende Analgesie erreicht wird, kann eine zweite Actiq-Lutschtablette der gleichen Wirkstärke angewendet werden. Zur Behandlung einer einzelnen Schmerzepisode sollen nicht mehr als zwei Actiq-Lutschtabletten verwendet werden. Bei einer Dosis von 1600 Mikrogramm werden vermutlich nur wenige Patienten eine zweite Dosis benötigen.

Wenn zur Behandlung von aufeinanderfolgenden Episoden von Durchbruchschmerzen pro Episode mehr als eine Lutschtablette benötigt wird, soll eine Erhöhung der Dosis auf die nächst höhere verfügbare Wirkstärke in Erwägung gezogen werden.



\* Verfügbare Wirkstärken: 200, 400, 600, 800, 1200 und 1600 Mikrogramm

#### b) Erhaltungstherapie

Sobald eine erfolgreiche Dosis gefunden wurde (d. h. wenn durchschnittlich eine einzelne Lutschtablette zur wirksamen Behandlung einer Episode ausreicht), sollten die Patienten auf dieser Dosis gehalten werden, und der Verbrauch sollte auf eine Höchstmenge von vier Actiq-Lutschtabletten pro Tag beschränkt werden.

Die Patienten sollen ärztlich überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Höchstmenge von vier Actiq-Lutschtabletten pro Tag nicht überschritten wird.

### *Erneute Dosisanpassung*

Die Actiq-Erhaltungsdosis sollte dann erhöht werden, wenn mehrere aufeinanderfolgende Schmerzepisoden mit einer einzelnen Lutschtablette nicht wirksam behandelt werden können. Für die erneute Dosisanpassung gilt die gleiche Vorgehensweise wie unter „a) Titration“ angegeben. Wenn pro Tag mehr als vier Durchbruchschmerzepisoden auftreten, soll die Dosis der zur Behandlung der chronischen Schmerzen verwendeten Opioid-Basistherapie überprüft werden. Wird die Dosis der Opioid-Basistherapie erhöht, sollte die zur Behandlung von Durchbruchschmerzen verwendete Dosierung von Actiq gegebenenfalls überprüft werden.

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

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

### *Behandlungsdauer und -ziele*

Vor Beginn der Behandlung mit Actiq sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen dem Arzt und dem Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Actiq sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

### *Therapiebeendigung*

Actiq sollte sofort abgesetzt werden, wenn der Patient keine Durchbruchschmerzen mehr hat. Die Basistherapie der Dauerschmerzen sollte wie verordnet fortgesetzt werden. Ist ein Absetzen sämtlicher Opioide erforderlich, muss der Patient engmaschig ärztlich überwacht werden, da eine allmähliche Reduktion der Opioid-Dosis notwendig ist um mögliche Entzugserscheinungen durch plötzliches Absetzen zu vermeiden.

### *Anwendung bei älteren Patienten*

Ältere Patienten reagieren nachweislich empfindlicher auf die Wirkungen intravenös verabreichten Fentanyls. Die Dosititration muss daher mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Bei älteren Patienten wird Fentanyl langsamer eliminiert und die terminale Eliminationshalbwertszeit ist länger, was zu einer Akkumulation des arzneilich wirksamen Bestandteils und zu einem höheren Risiko für Nebenwirkungen führen kann.

Speziell auf ältere Patienten ausgerichtete klinische Studien mit Actiq wurden nicht durchgeführt. Es wurde in klinischen Studien jedoch beobachtet, dass über 65-jährige Patienten zur erfolgreichen Linderung von Durchbruchschmerzen niedrigere Actiq-Dosen benötigten.

### *Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollte die Titration mit besonderer Sorgfalt vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kinder und Jugendliche*

Jugendliche ab 16 Jahren:  
Siehe Dosierung bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Actiq bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist nicht erwiesen. Die klinischen Daten zur Anwendung von Actiq bei Kindern unter Opioid-Basistherapie sind begrenzt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Daher wird Actiq für die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Actiq ist zur Anwendung in der Mundhöhle bestimmt. Aus diesem Grund soll es im Mund an die Wange gelegt und mit Hilfe des Applikators im Mund hin und her bewegt werden, um den Kontakt der Schleimhaut mit dem Produkt zu maximieren. Actiq soll gelutscht und nicht gekaut werden, da die Resorption von Fentanyl über die Wangenschleimhaut im Vergleich zur systemischen Resorption über den Magen-Darm-Trakt schnell erfolgt. Patienten, die unter Mundtrockenheit leiden, können die Wangenschleimhaut mit Wasser anfeuchten.

Die Actiq-Lutschtablette soll über einen Zeitraum von 15 Minuten angewendet werden. Wenn Zeichen übermäßiger Opioid-Wirkungen auftreten, bevor die Actiq-Lutschtablette vollständig aufgebraucht ist, sollte Actiq sofort aus dem Mund entfernt werden, und es sollte in Erwägung gezogen werden, künftig die Dosierung zu reduzieren.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da dies mit einem erhöhten Risiko für eine Atemdepression einhergeht.
- Behandlung akuter Schmerzen, die keine Durchbruchschmerzen sind.
- Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase (MAO-Hemmern) oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Patienten, die mit Natriumoxybat-haltigen Arzneimitteln behandelt werden.
- Schwerwiegende Ateminsuffizienz oder schwerwiegende obstruktive Lungenerkrankungen.

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

Aufgrund der Risiken, einschließlich tödlicher Verläufe, im Zusammenhang mit unbeabsichtigter Anwendung, Falschanwendung und Missbrauch, müssen Patienten und ihre Betreuungspersonen angewiesen werden, Actiq an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

##### Versehentliche Anwendung bei Kindern

Die Patienten und ihre Betreuungspersonen müssen darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass Actiq einen Wirkstoff in einer Menge enthält, die für ein Kind tödlich sein kann. Es wurde über Todesfälle bei Kindern berichtet, die versehentlich Actiq eingenommen haben.

Die Patienten und ihre Betreuungspersonen müssen darauf hingewiesen werden, alle Lutschtabletten für Kinder unzugänglich aufzubewahren und angebrochene oder nicht verwendete Lutschtabletten ordnungsgemäß zu entsorgen. Jeder ambulante Patient sollte dahingehend beurteilt werden, ob versehentlich Kinder mit dem Arzneimittel in Berührung kommen könnten.

##### Opioid-Basistherapie

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten angewendet werden, die keine Opioid-Basistherapie erhalten, da dies mit einem erhöhten Risiko für eine Atemdepression und Todesfälle verbunden ist. Es ist wichtig, dass vor Beginn der Therapie mit Actiq die zur Behandlung der Dauerschmerzen des Patienten verwendete Opioid-Basistherapie stabilisiert wurde, und dass der Patient während der Anwendung von Actiq die Opioid-Basistherapie weiterführt.

##### Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Toleranz, körperliche Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden entwickeln. Fentanyl kann auf ähnliche Weise wie andere Opioide missbräuchlich angewendet werden, und alle mit Opioiden behandelten Patienten müssen auf Anzeichen von Missbrauch und Anhängigkeit überwacht werden. Patienten mit erhöhtem Risiko für Opioidmissbrauch können weiterhin angemessen mit Opioiden behandelt werden. Diese Patienten müssen jedoch zusätzlich auf Anzeichen von Fehlgebrauch, Missbrauch oder Abhängigkeit überwacht werden.

Die wiederholte Anwendung von ACTIQ kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von ACTIQ kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn einer Behandlung mit Actiq und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Dazu gehört auch die Überprüfung von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

#### Hyperalgesie

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

#### Endokrine Wirkungen

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonadenachsen beeinflussen. Einige Veränderungen, die beobachtet werden können, umfassen eine Zunahme des Serumprolaktins und eine Abnahme des Plasma-Cortisols und des Testosterons. Aus diesen hormonellen Veränderungen können sich klinische Anzeichen und Symptome manifestieren.

Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz wurden bei der Anwendung von Opioiden einschließlich Fentanyl Lutschtabletten berichtet; bei einer Anwendung von mehr als einem Monat traten diese öfter auf. Der Patient ist vom Opioid zu entwöhnen, damit sich die Nebennierenrindenfunktion regenerieren kann und die Corticosteroid-Behandlung ist so lange fortzuführen bis sich die Nebennierenrindeninsuffizienz vollständig regeneriert hat (siehe Abschnitt 4.8).

#### Atemdepression

Wie bei allen Opioiden besteht auch bei Anwendung von Actiq das Risiko einer klinisch signifikanten Atemdepression. Patienten sind entsprechend zu überwachen.

Bei der Dosistitration mit Actiq soll daher bei Patienten mit nicht schwerwiegender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Erkrankungen, die mit einer Anfälligkeit für Atemdepression einhergehen, mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden, da bei diesen Patienten schon normale therapeutische Dosen von Actiq den Atemantrieb soweit erniedrigen können, dass eine Ateminsuffizienz eintritt.

### Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen verursachen, einschließlich zentraler Schlafapnoe (CSA) und schlafbezogener Hypoxämie. Die Verwendung von Opioiden erhöht das Risiko für CSA in dosisabhängiger Weise. Bei Patienten mit CSA sollte die Opioidgesamtdosis verringert werden.

### Alkohol

Die gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Fentanyl kann verstärkte dämpfende Effekte bewirken, die tödlich ausgehen können (siehe Abschnitt 4.5).

### Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen und verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Actiq und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken soll die gleichzeitige Verschreibung mit diesen Sedativa nur Patienten vorbehalten sein, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen. Falls entschieden wird, Actiq gleichzeitig mit Sedativa zu verschreiben, soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Insofern wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer zu informieren, sich dieser Symptome bewusst zu sein (siehe Abschnitt 4.5).

### Intrakranielle Wirkungen einer CO<sub>2</sub>-Retention, Bewusstseinsstörungen, Kopfverletzungen

Bei Patienten, die auf die intrakraniellen Wirkungen einer CO<sub>2</sub>-Retention besonders empfindlich reagieren können, beispielsweise Patienten mit Hinweisen auf erhöhten intrakraniellen Druck oder mit Bewusstseinsstörungen, soll Actiq nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Kopfverletzungen können Opioide den klinischen Verlauf der Therapie verschleiern und sollen daher nur verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

### Bradyarrhythmien

Fentanyl kann Bradykardien hervorrufen. Fentanyl sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder bereits bestehenden Bradyarrhythmien mit Vorsicht angewendet werden.

### Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Darüber hinaus soll Actiq bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Der Einfluss einer Funktionsstörung der Leber oder der Niere auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde bislang nicht untersucht, bei intravenöser Verabreichung war die Clearance von Fentanyl bei Leber- und Nierenerkrankungen jedoch aufgrund von Veränderungen der metabolischen Clearance und der Plasmaproteine verändert. Nach Verabreichung von Actiq kann durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung sowohl die Bioverfügbarkeit von eingenommenem Fentanyl erhöht als auch dessen systemische Clearance verringert werden, was zu verstärkten und verlängerten Opioid-Wirkungen führen könnte. Bei Patienten mit mäßigen oder schweren Leber- oder Nierenerkrankungen soll daher in der Titrationsphase mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden.

### Hypovolämie, Hypotonie

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie geboten.

### Karies-Risiko

Zur Verminderung möglicher Zahnschäden wird eine normale Mundhygiene empfohlen. Da Actiq ca. 2 Gramm Zucker enthält, erhöht eine häufige Anwendung das Karies-Risiko. Das Auftreten von Opioid-assoziiierter Mundtrockenheit trägt möglicherweise zu diesem erhöhten Risiko bei. Während der Behandlung mit ACTIQ werden regelmäßige Zahnarztbesuche empfohlen.

### Serotonin Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Actiq gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das serotonerge Neurotransmitter System beeinflussen.

Die Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann bei gleichzeitiger Verwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und bei Arzneimitteln, die den Metabolismus von Serotonin beeinflussen (inklusive Monoaminoxidase (MAO-Hemmer) (siehe Abschnitt 4.3). Dies kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen der psychischen Verfassung (z.B. Erregung, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abnormitäten (z.B. gesteigerte Reflexbereitschaft, fehlende Koordination, Rigidität und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Nausea, Erbrechen, Diarrhoe) einschließen.

Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, ist die Behandlung mit Actiq abzubrechen.

#### Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

In Verbindung mit der Anwendung oraler transmukosaler Fentanylpräparate wurde über Anaphylaxie und Überempfindlichkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Kinder und Jugendliche

Aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird die Anwendung von Actiq bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

#### Sonstige Bestandteile

##### *Glucose*

Enthält circa 1,89 g Glucose pro Dosis. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kann schädlich für die Zähne sein.

##### *Saccharose*

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kann schädlich für die Zähne sein.

##### *Natrium*

Diese Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Lutschtablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

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

### Substanzen, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen

#### CYP3A4-Inhibitoren

Fentanyl wird in der Leber und der Mukosa des Magen-Darm-Trakts durch das CYP3A4-Isoenzym metabolisiert. Potente Hemmer von CYP3A4 wie Antibiotika vom Typ der Makrolide (wie z. B. Erythromycin), Azol-Antimykotika (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol) und bestimmte Proteaseinhibitoren (wie z. B. Ritonavir) können die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen und auch dessen systemische Clearance verringern, was verstärkte oder länger anhaltende Opioid-Wirkungen hervorrufen kann. Ähnliche Wirkungen könnten sich auch nach

gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft zeigen, der bekanntlich CYP3A4 hemmt. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Fentanyl gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.

#### CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung mit Wirkstoffen, welche die 3A4 Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Actiq vermindern.

#### Substanzen, die zentral-dämpfende Effekte verstärken können

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit anderen ZNS dämpfenden Arzneimitteln wie andere Opioide, Sedativa oder Hypnotika (einschließlich Benzodiazepinen), Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Skelettmuskelrelaxantien, sedierende Antihistaminika, Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) und Alkohol kann zu zusätzlichen sedierenden Wirkungen führen, die Atemdepression, Hypotonie, tiefer Sedierung, Koma zur Folge haben können oder die tödlich ausgehen können (siehe Abschnitt 4.4).

#### Sedativa wie Benzodiazepine und verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollen begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Partielle Opioid-Agonisten / Antagonisten Die gleichzeitige Anwendung von partiellen Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Sie besitzen eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren mit relativ geringer intrinsischer Aktivität und antagonisieren daher teilweise die analgetische Wirkung von Fentanyl und können Entzugssymptome bei Opioid-abhängigen Patienten auslösen.

#### Serotonerge Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit serotonergen Arzneimitteln wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase (MAO-Hemmer) kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines möglicherweise lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen (siehe Abschnitt 4.3).

#### Natriumoxybat

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Natriumoxybat und Fentanyl enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Natriumoxybat sollte vor Beginn der Behandlung mit ACTIQ abgebrochen werden.

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

### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Fentanyl bei schwangeren Frauen liegen keine bzw. begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Opioid-Analgetika können eine Ateminsuffizienz beim Neugeborenen hervorrufen. Bei einer Langzeitanwendung während der Schwangerschaft besteht das Risiko eines Opioid-Entzugssyndroms beim Neugeborenen, das lebensbedrohlich sein kann, wenn es nicht erkannt und nicht entsprechend den von Fachärzten für Neonatologie entwickelten Protokollen behandelt wird. Actiq soll während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn es eindeutig notwendig ist. Wenn bei einer Schwangeren eine längere Anwendung von Opioiden erforderlich ist, ist die Patientin auf das Risiko eines Opioid-Entzugssyndroms beim Neugeborenen hinzuweisen und sicherzustellen, dass eine geeignete Behandlung verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird davon abgeraten, Fentanyl während der Wehen und Geburt (und auch nicht bei einer Sectio caesarea) anzuwenden, da es die Plazentaschranke durchdringt und beim Fetus zu einer

Ateminsuffizienz führen kann. Das plazentare Transferverhältnis beträgt 0,44 (Verhältnis Fetus: Mutter 1,00 : 2,27).

#### Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Fentanyl sollte nicht von stillenden Frauen angewendet werden und das Stillen soll frühestens 5 Tage nach der letzten Fentanylgabe wieder aufgenommen werden.

#### Fertilität

Beim Menschen liegen keine Daten zur Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien war die Fertilität bei männlichen Tieren beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Opioid-Analgetika können jedoch die geistigen und/oder physischen Fähigkeiten herabsetzen, die zur Ausübung potenziell gefährlicher Aufgaben notwendig sind (z. B. Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen). Die Patienten sollen angewiesen werden, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie bei Anwendung von Actiq Schläfrigkeit, Schwindel, verschwommenes Sehen oder Doppelsehen bemerken.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Anwendung von Actiq sind typische Opioid-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. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Atemdepression (die möglicherweise zu Apnoe oder Atemstillstand führt), Kreislaufdepression, Hypotonie und Schock; alle Patienten sollten diesbezüglich genau überwacht werden.

Seit der Markteinführung wurde über Nebenwirkungen am Applikationsort wie Zahnfleischbluten, Reizung, Schmerzen und Ulzeration berichtet.

Da die klinischen Studien mit Actiq geplant wurden, um Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei der Behandlung von Durchbruchschmerzen zu beurteilen, erhielten alle Patienten gegen ihre chronischen Schmerzen gleichzeitig auch andere Opioide, wie z. B. Morphin mit verzögerter Freisetzung oder transdermales Fentanyl. Es ist daher nicht möglich, die Wirkungen von Actiq allein eindeutig von den Wirkungen der anderen Opioide abzugrenzen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Actiq und/oder anderen Fentanyl-enthaltenen Bestandteilen in klinischen Studien sowie bei der Anwendung seit Markteinführung berichtet. Die Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention geordnet aufgeführt (die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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)):

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Anaphylaktische Reaktion, Zungenödem, Lippenödem
<b>Endokrine Erkrankungen</b>				Nebennieren- rinden-

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
				insuffizienz, Androgendefizit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>		Appetitlosigkeit		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Verwirrtheit, Angst, Halluzinationen, Depressionen, emotionale Labilität	Anormale Träume, Depersonalisierung, Denkstörungen, Euphorie	Schlaflosigkeit, Arzneimittel- abhängigkeit (Sucht), Arzneimittel- missbrauch (siehe Abschnitt 4.4), Delirium
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schläfrigkeit, Schwindel- gefühl, Kopfschmerzen	Bewusstlosigkeit, Krampfanfälle, Schwindel, Myoklonien, Sedierung, Parästhesien (einschließlich Hyperästhesie/periorale Parästhesien), abnormer Gang/Koordinationsstö- rungen, Geschmacksstörungen	Koma, verwaschene Sprache	
<b>Augen- erkrankungen</b>		Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Doppelsehen)		
<b>Gefäß- erkrankungen</b>			Vasodilatation	flüchtige Hautrötung, Hitzewallungen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe			Pharynxödem, Atemdepression, Schlafapnoe- Syndrom
<b>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</b>	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Bauch- schmerzen	Mundtrockenheit, Dyspepsie, Stomatitis, Zungenerkrankungen (z. B. Brennen, Ulzera), Blähungen, aufgetriebenes Abdomen	Ileus, Mundulzera, Karies, Zahnfleischbluten	Zahnverlust, Zahnfleisch- schwund, Zahnfleisch- entzündung, Diarrhö
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</b>		Juckreiz, Schwitzen, Ausschlag	Urtikaria	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Harnverhaltung		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort</b>	Asthenie	Reaktionen an der Applikationsstelle, Reizungen, Schmerzen und Ulzerationen, Unwohlsein		Müdigkeit, peripheres Ödem, Fieber, Entzugs- syndrom*, Entzugssyndrom beim Neu-

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
				geborenen (siehe Abschnitt 4.6), <u>Arzneimittel- toleranz</u> , Blutung an der Anwendungsstelle
<b>Untersuchungen</b>		Gewichtsabnahme		
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		Unfallbedingte Verletzungen (z. B. durch Stürze)		

\* Opioid-Entzugssymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schweißausbrüche wurden unter transmukosalem Fentanyl beobachtet.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Toleranz*

Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

##### *Arzneimittelabhängigkeit*

Die wiederholte Anwendung von Actiq kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

#### **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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Es ist davon auszugehen, dass die Symptome einer Fentanyl-Überdosierung denen von intravenös verabreichtem Fentanyl und anderen Opioiden entsprechen 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.

Bei Fentanylüberdosierung wurden Fälle von Cheynes-Stokes-Atmung beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.

Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde auch eine toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

## Behandlung

Zur unmittelbaren Behandlung einer Opioid-Überdosierung muss die Actiq-Lutschtablette mittels des Applikators entfernt werden, falls sie sich noch im Mund befindet. Es muss sichergestellt werden, dass die Atemwege frei sind. Der Patient muss körperlich und verbal stimuliert, seine Bewusstseinslage und der Zustand von Atmung und Kreislauf müssen beurteilt werden und bei Bedarf muss mechanisch beatmet werden (assistierte Beatmung).

### *Überdosierung (versehentliche Einnahme) bei einer Opioid-naiven Person*

Zur Behandlung einer Überdosierung (versehentliches Verschlucken) bei Patienten, die noch nicht mit Opioiden vorbehandelt waren, soll ein intravenöser Zugang gelegt und je nach klinischer Indikation Naloxon oder andere Opioid-Antagonisten verabreicht werden. Die durch die Überdosis verursachte Atemdepression kann länger andauern als die Wirkungen des Opioid-Antagonisten (z. B. liegt die Halbwertszeit von Naloxon im Bereich von 30 bis 81 Minuten), so dass eine wiederholte Verabreichung notwendig sein kann. Einzelheiten dazu sind in der Fachinformation des jeweiligen Opioid-Antagonisten zu finden.

### *Überdosierung bei Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten*

Zur Behandlung einer Überdosierung bei Patienten unter einer Opioid-Basistherapie soll ein intravenöser Zugang gelegt werden. In einigen Fällen kann die wohlüberlegte Anwendung von Naloxon oder einem anderen Opioid-Antagonisten angezeigt sein, dabei besteht jedoch das Risiko, ein akutes Entzugssyndrom auszulösen.

Obwohl nach Anwendung von Actiq kein Fall beobachtet wurde, bei dem ein die Atmung beeinträchtigender erhöhter Muskeltonus auftrat, besteht diese Möglichkeit nach Verabreichung von Fentanyl und anderen Opioiden. Wenn dieser Fall auftritt, sollte durch mechanische Beatmung, durch Verabreichung eines Opioid-Antagonisten und als letzte Alternative mit einem Muskelrelaxans behandelt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Analgetikum, Phenylpiperidin-Derivat.  
ATC-Code: N02AB03.

Der reine Opioid-Agonist Fentanyl wirkt primär durch Wechselwirkung mit  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren im Gehirn, dem Rückenmark und der glatten Muskulatur. Der primäre Angriffspunkt der therapeutischen Wirkung ist das ZNS. Die aus klinischer Sicht nützlichste pharmakologische Wirkung der Wechselwirkung von Fentanyl mit den  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren ist die Analgesie. Die analgetische Wirkung von Fentanyl korreliert mit dem Blutspiegel des Wirkstoffs, unter Berücksichtigung der Verzögerung durch den Übergang in das bzw. aus dem ZNS (ein Prozess mit einer Halbwertszeit von 3-5 Minuten). Bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Opioiden tritt die analgetische Wirkung bei Blutspiegeln von 1-2 ng/ml auf, während Blutspiegel von 10-20 ng/ml zu einer Allgemeinanästhesie und starker Atemdepression führen würden.

Bei Patienten mit chronischen Tumorschmerzen, die mit gleichbleibenden Dosen regelmäßig angewendeter Opioide wirksam eingestellt sind, erreichte Actiq 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Anwendung eine signifikant stärkere Linderung der Durchbruchschmerzen als Placebo.

Sekundäre Wirkungen sind u. a. ein Anstieg des Tonus und eine Verminderung der Kontraktionen der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Trakt, was zu einer Verlängerung der Durchgangszeit im Magen-Darm-Trakt führt und für die Opioid-bedingte Obstipation verantwortlich sein dürfte.

Während Opioide im Allgemeinen den Tonus der glatten Muskulatur im Harntrakt erhöhen, schwankt die Gesamtwirkung, wobei in einigen Fällen Harndrang und in anderen Fällen Schwierigkeiten beim Harnlassen ausgelöst werden.

Alle Opioid- $\mu$ -Rezeptor-Agonisten, einschließlich Fentanyl, verursachen eine dosisabhängige Atemdepression. Das Risiko einer Atemdepression ist bei Schmerzpatienten und bei Patienten unter Opioid-Langzeittherapie geringer, weil hier eine Toleranzentwicklung gegenüber Atemdepression und anderen Opioid-Wirkungen eintritt. Bei Personen ohne Toleranzentwicklung treten die stärksten Wirkungen auf den Respirationstrakt in der Regel 15 bis 30 Minuten nach Anwendung von Actiq auf und können mehrere Stunden lang anhalten.

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder –Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den feststellbaren Veränderungen gehören u. a. eine Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum und ein Absinken des Kortisol- und Testosteronspiegels im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in klinischen Anzeichen und Symptomen manifestieren (siehe auch Abschnitt 4.8).

Zusätzliche sekundäre pharmakologische Wirkungen inkludieren Miosis.

### Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung zur Anwendung von Actiq bei Kindern unter 16 Jahren ist begrenzt. In einer klinischen Studie wurden 15 Kinder (von 38) unter Opioid-Basistherapie und mit Durchbruchschmerzen, im Alter von 5 bis 15 Jahren, mit Actiq behandelt. Die Studie war zu klein, um Rückschlüsse auf die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe zu erlauben.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Einführung

Fentanyl ist stark lipophil und kann sehr rasch über die Mundschleimhaut sowie langsamer über den herkömmlichen gastrointestinalen Weg absorbiert werden. Es unterliegt einem First-Pass-Metabolismus in der Leber und dem Darm; die Metaboliten tragen nicht zu den therapeutischen Wirkungen des Fentanyls bei.

### Resorption

Die Resorptionspharmakokinetik von Fentanyl aus Actiq besteht aus dem Zusammenspiel einer schnellen Resorption durch die Mundschleimhaut und einer langsameren Resorption von geschlucktem Fentanyl aus dem Magen-Darm-Trakt. Etwa 25 % der Gesamtdosis von Actiq werden schnell über die Wangenschleimhaut resorbiert. Die restlichen 75 % der Gesamtdosis werden geschluckt und langsam aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Etwa 1/3 dieser Menge (25 % der Gesamtdosis) wird nicht über einen First-Pass-Effekt in der Leber oder im Darm eliminiert und wird systemisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit im Vergleich zu intravenös verabreichtem Fentanyl beträgt etwa 50 %, die sich zu gleichen Teilen aus der schnellen Resorption über die Mundschleimhaut und der langsameren Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt zusammensetzen.  $C_{\max}$  liegt nach Anwendung von Actiq (200 Mikrogramm bis 1600 Mikrogramm) zwischen 0,39 und 2,51 ng/ml.  $T_{\max}$  beträgt nach Anwendung einer Actiq-Lutschtablette zwischen 20 und 40 Minuten (Bereich 20-480 Minuten).

### Verteilung

Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Fentanyl zunächst schnell in Gehirn, Herz, Lunge, Nieren und Milz verteilt und dann langsamer in Muskeln und Fett umverteilt wird. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 80-85 %. Das wichtigste Bindungsprotein ist das saure Alpha-1-Glykoprotein, aber auch Albumin und Lipoproteine tragen bis zu einem gewissen Maß dazu bei. Der freie Anteil von Fentanyl steigt bei Azidose. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{ss}$ ) beträgt 4 l/kg.

### Biotransformation

Fentanyl wird in der Leber und in der Darmschleimhaut über CYP3A4 zu Norfentanyl metabolisiert. In tierexperimentellen Studien ist Norfentanyl pharmakologisch nicht aktiv. Über 90 % der verabreichten Fentanyl-Dosis wird durch Biotransformation zu N-desalkylierten und hydroxylierten inaktiven Metaboliten eliminiert.

#### Elimination

Weniger als 7 % der Dosis wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden, und nur ca. 1 % wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Die Metaboliten werden hauptsächlich im Harn ausgeschieden, während die fäkale Ausscheidung eine geringere Rolle spielt. Die Gesamtplasmaclearance von Fentanyl liegt bei 0,5 l/h/kg (Bereich 0,3-0,7 l/h/kg). Die terminale Eliminationshalbwertszeit nach Anwendung von Actiq beträgt ca. 7 Stunden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität über den Bereich der zur Verfügung stehenden Wirkstärken von Actiq (200 Mikrogramm bis 1600 Mikrogramm) wurde nachgewiesen.

#### Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie wurden 15 Kinder im Alter von 5 bis 15 Jahren unter Opioid-Basistherapie und mit Durchbruchschmerzen mit Actiq bei Dosierungen von 200 µg bis 600 µg behandelt. Die auf den untersuchten Konzentrationen basierenden AUC-Werte waren bei jüngeren Kindern doppelt so hoch wie bei Jugendlichen (5,25 versus 2,65 ng·h/ml) und viermal so hoch wie bei Erwachsenen (5,25 versus 1,20 ng·h/ml). Unter Berücksichtigung des Körpergewichts waren Clearance und Verteilungsvolumen in diesen Altersgruppen vergleichbar.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 µg/kg/Tag, s.c.) ein durch die männlichen Tiere vermittelter Effekt beobachtet. Dieser Effekt hängt vermutlich mit den sedierenden Wirkungen von Fentanyl im Tierversuch zusammen. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war bei ausgeprägt maternal toxischen Dosierungen die Überlebensrate der Nachkommen signifikant herabgesetzt. Weitere Befunde nach Verabreichung 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 mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potenzial (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg-AC-Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Die Evaluierung von Hirnschnitten aus einer Karzinogenitätsstudie an Ratten zeigte Hirnläsionen bei Tieren, welche hohe Dosen von Fencylcitrat verabreicht bekommen haben. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Lutschtablette:

Hydrierte Dextrate (enthalten Glucose)

Citronensäure

Natriummonohydrogenphosphat

Synthetisches Beerenaroma (Maltodextrin [enthält Glucose], Propylenglycol, künstliche Aromastoffe und Triethylcitrat)

Magnesiumstearat

#### Essbarer Klebstoff, der verwendet wird, um die Lutschtablette am Stiel zu befestigen:

Modifizierte Speisestärke auf Maisbasis (E 1450)

Puderzucker (enthält Saccharose und Maisstärke)

Gereinigtes Wasser

#### Druckfarbe:

ionisiertes Wasser

Entwachster weißer Schellack

Propylenglycol

Brillantblau FCF (E 133)

Ammoniumhydroxid (E 527) für die pH-Einstellung

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Bis zur Anwendung im schützenden Blister aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Jede Actiq-Lutschtablette ist in einer hitzeversiegelten Blisterpackung enthalten, die aus einem mit Papier und Folie laminierten Deckel und einem thermogeformten Blister aus PVC/Aclar besteht. Sie wird in Umkartons zu 3, 6, 15 oder 30 Lutschtabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Lutschtabletten mit restlichem Wirkstoff sollen niemals weggeworfen oder verlegt werden.

Gebrauchtes oder ungebrauchtes aber nicht länger benötigtes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.

Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

1-24402  
1-24403  
1-24404  
1-24405  
1-24406  
1-24407

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. März 2002  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Oktober 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

03.2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig