ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentanyl Genericon 25 µg/h transdermales Pflaster
Fentanyl Genericon 50 µg/h transdermales Pflaster
Fentanyl Genericon 75 µg/h transdermales Pflaster
Fentanyl Genericon 100 µg/h transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 transdermales Pflaster mit 15 cm² Freisetzungsoberfläche enthält 4,8 mg Fentanyl *(entsprechend einer Wirkstoff-Freisetzung von 25 µg/h)*

1 transdermales Pflaster mit 30 cm² Freisetzungsoberfläche enthält 9,6 mg Fentanyl *(entsprechend einer Wirkstoff-Freisetzung von 50 µg/h)*

1 transdermales Pflaster mit 45 cm² Freisetzungsoberfläche enthält 14,4 mg Fentanyl *(entsprechend einer Wirkstoff-Freisetzung von 75 µg/h)*

1 transdermales Pflaster mit 60 cm² Freisetzungsoberfläche enthält 19,2 mg Fentanyl *(entsprechend einer Wirkstoff-Freisetzung von 100 µg/h)*

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Matrixpflaster.
Transparente rechteckige Trägerfolie, komplett bedeckt von einer farblosen, opaken, wirkstoffhältigen Klebematrix mit einer transparenten, leicht ablösbaren Schutzfolie.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene
Fentanyl Genericon wird angewendet zur Behandlung starker chronischer Schmerzen, die eine kontinuierliche Langzeitanwendung von Opioiden erfordern.

Kinder
Langzeitbehandlung starker chronischer Schmerzen bei Kindern ab 2 Jahren, die bereits eine Opioid-Therapie erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosis von Fentanyl Genericon ist individuell auf den Patienten anzupassen und in regelmäßigen Abständen während der Anwendung zu überprüfen. Die niedrigste wirksame Dosis hat angewendet zu werden. Die Pflaster sind so gestaltet, dass sie ca. 25, 50, 75 und 100 Mikrogramm Fentanyl pro Stunde in den Blutkreislauf freisetzen, das entspricht ca. 0,6, 1,2, 1,8 bzw. 2,4 mg pro Tag.

Wahl der Initialdosis

Bei der Dosisfindung muss berücksichtigt werden, welches Opioid-Analgetikum bisher angewendet wurde. Es wird empfohlen, Fentanyl-Pflaster bei Patienten anzuwenden, die Opioide bereits zuvor vertragen haben. Weitere Faktoren, die berücksichtigen werden müssen, sind der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, einschließlich Körpergröße, Alter und Ausmaß der körperlichen Entkräftung sowie die Opioid-Toleranz.

Erwachsene

Opioid-tolerante Patienten
Zur Umstellung Opioid-toleranter Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl Genericon siehe Tabellen zur äquianalgetischen Wirkstärke-Umrechnung. Die Dosis kann anschließend, falls erforderlich, in Schritten von 12 oder 25 Mikrogramm/h gesteigert oder verringert werden, um die niedrigste geeignete Dosis von Fentanyl Genericon, je nach Ansprechen des Patienten und Bedarf an zusätzlichen Analgetika, zu erzielen. Fentanyl Genericon transdermale Pflaster mit einer Wirkstofffreisetzung von 12 Mikrogramm/h sind auf dem Markt nicht erhältlich.

Opioid-naive Patienten
Im Allgemeinen wird die transdermale Anwendung bei Opioid-naiven Patienten nicht empfohlen. Alternative Arten der Anwendung (oral, parenteral) sind in Betracht zu ziehen. Um Überdosierung zu vermeiden wird empfohlen, dass Opioid-naive Patienten niedrige Dosen von kurz wirkenden Analgetika (z.B. Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Tramadol und Codein) erhalten, die titriert werden, bis eine äquianalgetische Dosierung entsprechend Fentanyl Genericon mit einer Freisetzungsrate von 25 Mikrogramm/h erreicht ist. Dann können die Patienten auf Fentanyl Genericon umgestellt werden.

Wenn die Ersteinstellung mit oralen Opioiden als nicht möglich erachtet wird und Fentanyl Genericon als einzig geeignete Behandlungsmöglichkeit für Opioid-naive Patienten betrachtet wird, ist nur die niedrigste Initialdosis (d.h. 12 Mikrogramm/h) in Betracht zu ziehen. In diesen Fällen muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation ist auch dann gegeben, wenn Fentanyl Genericon in der niedrigsten Dosis als Initialtherapie bei Opioid-naiven Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9). Fentanyl Genericon transdermale Pflaster mit einer Wirkstofffreisetzung von 12 Mikrogramm/h sind auf dem Markt nicht erhältlich.

Umrechnung auf eine äquianalgetische Wirkstärke
Bei Patienten, die derzeit Opioid-Analgetika anwenden, ist die Initialdosis von Fentanyl Genericon basierend auf der Tagesdosis des zuvor angewendeten Opioids wie folgt zu berechnen:

1. Die 24-Stunden-Dosis (mg/Tag) des derzeit angewendeten Opioids ist zu ermitteln.
2. Diese Menge ist mit den Multiplikatoren in Tabelle 1 in die äquianalgetische orale 24-Stunden-Morphin-Dosis für die entsprechende Art der Anwendung umzurechnen.
3. Die Fentanyl Genericon-Dosis entsprechend der äquianalgetischen 24-Stunden-Morphin-Dosis ist unter Verwendung von Tabelle 2 oder 3 zur Umrechnung der Dosierung wie folgt zu ermitteln:
    a. Tabelle 2 für erwachsene Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen oder klinisch weniger stabil sind (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 150:1).
    b. Tabelle 3 für erwachsene Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioid-Therapie (Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca.100:1).

Tabelle 1: Umrechnungstabelle – Multiplikatoren zur Umrechnung der Tagesdosis von vorherigen Opioiden in die äquianalgetische orale 24-Stunden-Morphin-Dosis (mg/Tag vorheriges Opioid x Faktor = äquianalgetische orale 24-Stunden-Morphin-Dosis)

Vorheriges Opioid	Art der Anwendung	Multiplikator
Morphin	oral	1[a]
	parenteral	3
Buprenorphin	sublingual	75
	parenteral	100
Codein	oral	0,15
	parenteral	0,23[b]
Diamorphin	oral	0,5
	parenteral	6[b]
Fentanyl	oral	-
	parenteral	300
Hydromorphon	oral	4
	parenteral	20[b]
Ketobemidon	oral	1
	parenteral	3
Levorphanol	oral	7,5
	parenteral	15[b]
Methadon	oral	1,5
	parenteral	3[b]
Oxycodon	oral	1,5
	parenteral	3
Oxymorphon	rektal	3
	parenteral	30[b]
Pethidin	oral	-
	parenteral	0,4[b]
Tapentadol	oral	0,4
	parenteral	-
Tramadol	oral	0,25
	parenteral	0,3

[a] Die orale/i.m. Wirkstärke für Morphin basiert auf klinischer Erfahrung bei Patienten mit chronischem Schmerz.

[b] Basiert auf Einzeldosis-Studien in denen eine i.m. Dosis von jedem gelisteten Wirkstoff mit Morphin verglichen wurde, um die relative Wirkstärke festzulegen. Die empfohlenen oralen Dosen sind bei Umstellung von parenteral auf oral anzuwenden.

Referenzen: nach 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 and 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabelle 2: Empfohlene Initialdosis von Fentanyl Genericon basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten, die einer Opioid-Rotation bedürfen oder klinisch weniger stabil sind: Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 150:1)[1]

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 90	12
90–134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

[1] In klinischen Studien wurden diese Dosierungsbereiche der täglichen oralen Morphin-Dosis als Grundlage für die Umrechnung in Fentanyl Genericon verwendet.

Tabelle 3: Empfohlene Initialdosis von Fentanyl Genericon basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (für Patienten unter stabiler und gut verträglicher Opioid-Therapie: Umstellungsverhältnis von oralem Morphin zu transdermalem Fentanyl entspricht ca. 100:1)

Orale Morphin-Dosis (mg/24 h)	Transdermale Fentanyl-Freisetzung (Mikrogramm/h)
< 44	12
45–89	25
90–149	50
150–209	75
210–269	100
270–329	125
330–389	150
390–449	175
450–509	200
510–569	225
570–629	250
630–689	275
690–749	300

Die initiale Beurteilung des maximalen analgetischen Effektes von Fentanyl Genericon kann erst nach 24-stündiger Anwendung des Pflasters durchgeführt werden. Diese Verzögerung ergibt sich aus dem allmählichen Anstieg der Fentanylkonzentration im Serum innerhalb von 24 Stunden nach Erstapplikation des Pflasters.

Die vorangegangene analgetische Therapie ist ab dem Zeitpunkt der ersten Applikation des Pflasters allmählich auszuschleichen, bis die analgetische Wirksamkeit von Fentanyl Genericon erreicht ist.

<u>Dosistitration und Erhaltungstherapie</u>
Das Pflaster ist alle 72 Stunden zu ersetzen.

Die Dosis ist bis zum Erreichen der Balance zwischen der analgetischen Wirkung und Verträglichkeit individuell auf Basis des durchschnittlichen Tagesbedarfs von zusätzlichen Analgetika zu titrieren. Die Dosisanpassung hat normalerweise in Titrationsschritten von 12 Mikrogramm/h oder 25 Mikrogramm/h zu erfolgen, wobei der zusätzliche Analgetikabedarf (45/90 mg/Tag orales Morphin ≈ Fentanyl transdermales Pflaster 12/25 Mikrogramm/h) und der Schmerzstatus des Patienten zu berücksichtigen sind. Nach Dosissteigerung kann es bis zu 6 Tagen dauern bis die volle analgetische Wirkung für den Patienten erreicht ist. Daher hat der Patient nach einer Dosissteigerung das höher dosierte Pflaster über zwei 72-Stunden-Anwendungen zu tragen, bevor eine weitere Dosissteigerung erfolgt.

Für Dosen über 100 Mikrogramm/h kann mehr als ein Fentanyl Genericon-Pflaster angewendet werden. Zur Behandlung von Schmerzdurchbrüchen benötigen die Patienten möglicherweise periodisch zusätzliche, kurz wirkende Analgetika. Manche Patienten benötigen möglicherweise zusätzliche oder alternative Methoden der Opioid-Anwendung, wenn die Fentanyl Genericon-Dosis 300 Mikrogramm/h überschreitet.

Falls die Schmerzkontrolle unzureichend ist, ist die Möglichkeit einer Hyperalgesie, Toleranz oder Progression der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Falls die analgetische Wirkung während der initialen Applikationsphase ungenügend ist, kann das Fentanyl Genericon-Pflaster nach 48 Stunden durch ein Pflaster derselben Dosis ersetzt oder die Dosierung nach 72 Stunden erhöht werden.

Falls das Pflaster früher als nach 72 Stunden ersetzt werden muss (z.B. weil das Pflaster sich ablöst), ist ein Pflaster derselben Stärke an einer anderen Hautstelle aufzukleben. Dies kann eine Erhöhung der Fentanyl-Serumkonzentration zur Folge haben (siehe Abschnitt 5.2) und der Patient muss engmaschig überwacht werden.

Behandlungsdauer und -ziele
Vor Beginn der Behandlung mit Fentanyl Genericon ist in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie zu vereinbaren, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung soll 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 ist die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Absetzen von Fentanyl Genericon
Falls ein Absetzen von Fentanyl Genericon erforderlich ist, ist die Ersatztherapie mit anderen Opioiden niedrig dosiert zu beginnen und dann mit schrittweise ansteigender Dosis durchzuführen, weil nach Entfernen von Fentanyl Genericon die Fentanyl-Konzentration allmählich abfällt. Es kann 20 Stunden oder länger dauern bis die Fentanyl-Serumkonzentration um 50 % abnimmt. Im Allgemeinen muss eine Schmerztherapie mit Opioiden ausschleichend beendet werden, um Entzugssymptome zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Es wurde berichtet, dass das rasche Absetzen von Opioid-Analgetika bei Patienten mit physischer Opioid-Abhängigkeit zu schwerwiegenden Entzugssymptomen und unkontrollierten Schmerzen geführt hat. Das Ausschleichen soll auf Grundlage der individuellen Dosis, der Behandlungsdauer und dem Ansprechen des Patienten im Hinblick auf Schmerzen und Entzugssymptome basieren. Patienten unter Langzeitbehandlung benötigen unter Umständen ein allmählicheres Ausschleichen. Bei Patienten, die nur über einen kürzeren Zeitraum behandelt wurden, kann ein rascheres Reduktionsschema in Betracht gezogen werden.

Bei einigen Patienten sind nach Umstellung oder Dosisanpassung Opioid-Entzugssymptome möglich.

Die Tabellen 1, 2 und 3 dürfen nur für die Umstellung von anderen Opioiden auf Fentanyl Genericon und nicht von Fentanyl Genericon auf eine andere Therapie verwendet werden, um eine zu hoch angesetzte neue analgetische Dosis und eine mögliche Überdosierung zu vermeiden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Ältere Patienten sind sorgfältig zu beobachten und die Dosis ist basierend auf dem Zustand des Patienten individuell anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Opioid-naiven älteren Patienten ist eine Behandlung nur zu erwägen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. In diesen Fällen ist nur Fentanyl 12 Mikrogramm/h für die initiale Behandlung in Betracht zu ziehen. Diese Dosierung kann mit den auf dem Markt befindlichen Stärken von Fentanyl Genericon transdermale Pflaster nicht erreicht werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung
Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind sorgfältig zu beobachten und die Dosis ist basierend auf dem Zustand des Patienten individuell anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Opioid-naiven Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung ist eine Behandlung nur dann zu erwägen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. In diesen Fällen ist nur Fentanyl 12 Mikrogramm/h für die initiale Behandlung in Betracht zu ziehen. Diese Dosierung kann mit den auf dem Markt befindlichen Stärken von Fentanyl Genericon transdermale Pflaster nicht erreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab 16 Jahren
Siehe Dosierung für Erwachsene.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche bis 16 Jahren
Opioid-toleranten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren ist nur dann Fentanyl-Pflaster zu verordnen, wenn diese zuvor mit mindestens 30 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag behandelt worden sind. Zur Umstellung pädiatrischer Patienten von oralen oder parenteralen Opioiden auf Fentanyl-Pflaster siehe Umrechnung auf eine äquianalgetische Wirkstärke (Tabelle 1) und – Empfohlene transdermale Fentanyl-Dosis bei pädiatrischen Patienten basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis (Tabelle 4).

Tabelle 4: Empfohlene transdermale Fentanyl-Dosis bei pädiatrischen Patienten[1] basierend auf der täglichen oralen Morphin-Dosis[2]

Orale 24-h-Morphin-Dosis (mg/Tag)	**Transdermale Fentanyl-Dosis (Mikrogramm/h)**
30–44	12
45–134	25

[1] Die Umstellung auf transdermales Fentanyl in höheren Dosierungen als 25 Mikrogramm/h ist für erwachsene und pädiatrische Patienten gleich (siehe Tabelle 2).
[2] In klinischen Studien wurden diese Dosierungsbereiche der täglichen oralen Morphingabe als Grundlage für die Umrechnung in transdermales Fentanyl verwendet.

In zwei pädiatrischen Studien wurde die benötigte Wirkstoffstärke des transdermalen Pflasters konservativ berechnet: 30 mg bis 44 mg orales Morphin pro Tag oder die äquivalente Opioid-Dosis wurde durch ein Fentanyl 12 Mikrogramm/h transdermales Pflaster ersetzt. Dabei ist zu beachten, dass diese Umrechnungsempfehlung für Kinder nur für die Umstellung von oral angewendetem Morphin (oder seinem Äquivalent) auf Fentanyl Genericon-Pflaster gilt. Bei der Umstellung von Fentanyl

Genericon auf andere Opioide kann diese Umrechnungsempfehlung zu Überdosierungen führen und darf daher nicht angewendet werden.

Die analgetische Wirkung der ersten Dosis Fentanyl Genericon-Pflaster ist in den ersten 24 Stunden nicht optimal. Der Patient hat daher in den ersten 12 Stunden nach der Umstellung auf Fentanyl Genericon die gewohnte Dosis der vorher angewendeten Analgetika zu erhalten. In den darauffolgenden 12 Stunden sind diese Analgetika dem klinischen Bedarf anzupassen.

Es wird empfohlen, den Patienten nach Beginn der Therapie mit Fentanyl Genericon oder nach jeder Auftitrierung der Dosis mindestens 48 Stunden auf unerwünschte Ereignisse, einschließlich möglicher Hypoventilation, zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Fentanyl Genericon darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind.

Dosistitration und Erhaltungstherapie bei Kindern
Das Fentanyl Genericon Pflaster ist alle 72 Stunden zu wechseln. Die Dosis ist bis zum Erreichen der Balance zwischen analgetischer Wirkung und Verträglichkeit individuell zu titrieren. Die Dosis darf nicht früher als nach 72 Stunden erhöht werden. Reicht die analgetische Wirkung von Fentanyl-Pflaster nicht aus, ist zusätzlich Morphin oder ein anderes kurz wirksames Opioid zu verabreichen. Je nach Bedarf an zusätzlichen Analgetika und den Schmerzen des Kindes kann eine Dosiserhöhung erwogen werden. Dosisanpassungen haben in Schritten von 12 Mikrogramm/h zu erfolgen.

Art der Anwendung
Fentanyl Genericon ist zur transdermalen Anwendung.
Fentanyl Genericon ist auf ein nicht-bestrahltes glattes Hautareal ohne Irritationen im Bereich des Oberkörpers oder Oberarms zu kleben.

Bei kleinen Kindern ist der obere Teil des Rückens die bevorzugte Stelle, um die Möglichkeit zu minimieren, dass das Pflaster vom Kind entfernt werden kann.

Vor dem Aufkleben ist das Haar an der Applikationsstelle (eine unbehaarte Stelle ist vorzuziehen) abzuschneiden (nicht zu rasieren). Wenn die Applikationsstelle von Fentanyl Genericon vor dem Aufkleben des Pflasters gereinigt werden muss, hat dies mit klarem Wasser zu erfolgen. Seifen, Öle, Lotionen oder andere Mittel, die die Haut reizen oder ihre Eigenschaften verändern könnten, dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor dem Aufkleben des Pflasters vollkommen trocken sein. Die Pflaster sind vor der Anwendung zu prüfen. Zerschnittene, zerteilte oder in irgendeiner Form beschädigte Pflaster dürfen nicht verwendet werden.

Fentanyl Genericon muss sofort nach der Entnahme aus der versiegelten Verpackung aufgeklebt werden. Um das Pflaster aus dem versiegelten Beutel zu entnehmen, ist die vorgestanzte Kerbe am Rand des Beutels zu lokalisieren. Den Beutel an der Kerbe falten und dann das Beutelmaterial vorsichtig aufreißen. Weiter den Beutel an beiden Seiten öffnen und wie ein Buch aufklappen. Die Schutzfolie ist geteilt. Das Pflaster in der Mitte falten und jede Hälfte der Schutzfolie separat entfernen. Die Klebefläche des Pflasters nicht berühren. Das Pflaster wird auf die Haut geklebt, indem mit der flachen Hand ca. 30 Sekunden leichter Druck ausgeübt wird. Es ist darauf zu achten, dass die Pflasterränder gut haften. Anschließend sind die Hände mit klarem Wasser zu waschen.

Fentanyl Genericon kann 72 Stunden lang ununterbrochen getragen werden. Nach Entfernen des Pflasters ist für ein neues Pflaster eine andere Hautstelle zu wählen. Es müssen mehrere Tage vergehen bevor ein neues Pflaster auf dieselbe Hautstelle geklebt wird.

4.3 Gegenanzeigen

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

Akute oder postoperative Schmerzzustände, da eine Dosistitration bei kurzzeitiger Anwendung nicht möglich ist und weil dies zu einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation führen kann.

Schwere Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, sind nach Entfernen des Pflasters je nach klinischer Symptomatik mindestens 24 Stunden oder länger zu überwachen, weil die Fentanyl-Serumkonzentration allmählich abfällt und innerhalb von 20–27 Stunden um ca. 50 % abnimmt.

Patienten und ihre Pflegepersonen müssen darauf hingewiesen werden, dass Fentanyl Genericon einen Wirkstoff in einer Konzentration enthält, die tödlich sein kann, insbesondere für ein Kind. Daher müssen alle Pflaster vor und nach Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

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

Opioid-naive und nicht Opioid-tolerante Zustände
Bei Anwendung von Fentanyl Genericon bei Opioid-naiven Patienten als initiale Opioid-Therapie, besonders bei Patienten mit nicht Tumor-bedingten Schmerzen, wurde in sehr seltenen Fällen eine signifikante Atemdepression und/oder Tod beobachtet. Grundsätzlich ist die Möglichkeit einer schweren oder lebensbedrohlichen Hypoventilation auch dann gegeben, wenn Fentanyl Genericon in der niedrigsten Dosis als Initialtherapie bei Opioid-naiven Patienten angewendet wird, besonders bei älteren Patienten oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Die Tendenz eine Toleranz zu entwickeln, variiert individuell sehr stark. Es wird empfohlen, Fentanyl Genericon bei Patienten anzuwenden, deren Opioid-Toleranz bzw. -verträglichkeit nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Atemdepression
Bei einigen Patienten kann es zu einer signifikanten Atemdepression durch Fentanyl Genericon kommen; daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden. Die Atemdepression kann auch nach Entfernen des Fentanyl Genericon-Pflasters noch bestehen bleiben. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung steigt mit zunehmender Dosis (siehe Abschnitt 4.9).

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen wie zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxie verursachen. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko von ZSA in Abhängigkeit von der Dosis. Bei Patienten mit ZSA muss erwogen werden, die Gesamtopioiddosis zu reduzieren.

Risiko der gleichzeitigen Anwendung von Zentralnervensystem(ZNS)-Depressiva, einschließlich Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandter Arzneimittel, Alkohol und ZNS-depressiver Betäubungsmittel
Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl und Sedativa, wie Benzodiazepinen oder verwandter Arzneimittel, Alkohol oder ZNS-depressiver Betäubungsmittel, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Wegen dieser Risiken soll die gleichzeitige Verordnung mit Sedativa denjenigen Patienten vorbehalten bleiben, bei denen keine anderen Behandlungsoptionen möglich sind. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Fentanyl gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer hat so kurz wie möglich sein.

Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuer aufzuklären, damit sie diese Symptome erkennen können (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Lungenerkrankungen

Fentanyl-Pflaster können bei Patienten mit chronisch obstruktiver oder anderen Lungenerkrankungen schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide eine Atemdepression bewirken und den Atemwegswiderstand erhöhen.

Mögliche Folgen einer Langzeitanwendung und Toleranz
Bei allen Patienten kann sich bei wiederholter Anwendung von Opioiden eine Toleranz gegenüber ihren analgetischen Wirkungen, eine Hyperalgesie, sowie physische und psychische Abhängigkeit entwickeln, während hinsichtlich einiger Nebenwirkungen, wie Opioid-induzierte Obstipation, eine unvollständige Toleranz entwickelt werden kann. Insbesondere bei Patienten mit chronischen nicht krebsbedingten Schmerzen wurde berichtet, dass sie durch eine kontinuierliche Behandlung mit Opioiden möglicherweise keine Verbesserung der Schmerzintensität erfahren. Während der Behandlung soll es einen häufigen Kontakt zwischen Arzt und Patient geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilten (siehe Abschnitt 4.2). Falls dabei entschieden wird, dass eine Fortsetzung nicht von Nutzen ist, ist die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugssymptomen entgegenzuwirken.

Bei physisch opioidabhängigen Patienten darf Fentanyl Genericon nicht abrupt abgesetzt werden. Ein Arzneimittelentzugssyndrom kann bei abruptem Absetzen der Therapie oder einer Dosisreduktion auftreten.

Es wurde berichtet, dass das rasche Absetzen von Fentanyl Genericon bei Patienten mit physischer Opioid-Abhängigkeit zu schwerwiegenden Entzugssymptomen und unkontrollierten Schmerzen geführt hat (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient die Behandlung nicht mehr benötigt, wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugssymptome zu minimieren. Das Ausschleichen einer hohen Dosis kann Wochen bis Monate dauern.

Das Opioidentzugssyndrom ist durch einige oder alle der folgenden Symptome gekennzeichnet: Unruhe, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Gähnen, Schwitzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Mydriasis und Palpitationen. Auch andere Symptome können auftreten, darunter Reizbarkeit, Erregungs- und Angstzustände, Hyperkinese, Tremor, Schwächezustände, Schlaflosigkeit, Anorexie, Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck, erhöhte Atem- oder Herzfrequenz.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Die wiederholte Anwendung von Fentanyl transdermale Pflaster kann zu einer Störung durch Opioid-Konsum (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Fentanyl kann zu einer Überdosierung und/oder zum Tod führen. Das Risiko für das Entwickeln eines OUD ist erhöht bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Anamnese (Eltern oder Geschwister) von Substanzmissbrauch (einschließlich einer Alkoholgebrauchsstörung), bei aktuellem Tabakkonsum oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Erkrankungen (z.B. Major Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn einer Behandlung mit Fentanyl Genericon und während der Behandlung sind mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung zu vereinbaren (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung ist der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufzuklären. Die Patienten sind anzuweisen, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Patienten, die mit Opioid-Arzneimitteln behandelt werden, sind auf Anzeichen einer OUD zu überwachen, wie z.B. Suchverhalten (z.B. zu frühes Anfragen nach Folgerezepten), insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Dazu gehört auch die Überprüfung begleitend angewendeter Opioide und psychoaktiver Arzneimittel (wie Benzodiazepine). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer OUD ist die Rücksprache mit einem Suchtspezialisten in Betracht zu ziehen. Wenn ein Absetzen von Opioiden erfolgen soll (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Zustände des zentralen Nervensystems, einschließlich erhöhtem intrakranialem Druck

Fentanyl Genericon ist bei Patienten, die insbesondere anfällig für intrakraniale Effekte der CO_2-Retention sind, wie diejenigen mit Anzeichen von erhöhtem intrakranialem Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma mit Vorsicht anzuwenden. Fentanyl Genericon ist bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht anzuwenden.

Herzerkrankungen
Fentanyl kann eine Bradykardie verursachen und ist daher bei Patienten mit bradykarden Rhythmusstörungen mit Vorsicht anzuwenden.

Hypotonie
Opioide können eine Hypotonie auslösen, besonders bei Patienten mit einer akuten Hypovolämie. Die zugrundeliegende symptomatische Hypotonie und/oder Hypovolämie ist vor Beginn einer Behandlung mit einem transdermalen Fentanyl-Pflaster zu behandeln.

Leberfunktionsstörung
Da Fentanyl in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, kann eine Leberfunktionsstörung seine Ausscheidung verzögern. Wenn Patienten mit Leberfunktionsstörung Fentanyl Genericon erhalten, sind diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu beobachten und die Dosis ist, wenn nötig, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Obwohl eine Nierenfunktionsstörung keine klinisch relevante Auswirkung auf die Fentanyl-Elimination erwarten lässt, ist Vorsicht geboten, weil die Pharmakokinetik von Fentanyl bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2). Eine Behandlung ist nur in Betracht zu ziehen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung transdermales Fentanyl erhalten, sind diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu überwachen und die Dosis ist, falls nötig, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2). Zusätzliche Einschränkungen gelten bei Opioid-naiven Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

Fieber/äußere Wärmeanwendung
Die Fentanylkonzentrationen können ansteigen, wenn sich die Hauttemperatur erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Daher müssen Patienten mit Fieber genau auf Opioid-Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis von Fentanyl Genericon wenn nötig angepasst werden. Möglicherweise gibt es einen temperaturabhängigen Anstieg der Freisetzung von Fentanyl aus dem System, der zu Überdosierung und zum Tod führen kann.

Alle Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Applikationsstelle von Fentanyl Genericon keinen direkten äußeren Wärmeeinflüssen ausgesetzt werden darf. Dazu gehören u. a. Heizkissen, Heizdecken, beheizte Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, Sonnenbäder, Wärmeflaschen, ausgedehnte heiße Bäder, Saunagänge und heiße Whirlpool-Bäder.

Serotonin-Syndrom
Vorsicht ist geboten, wenn Fentanyl-Pflaster zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen.

Die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann bei gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) sowie mit Arzneimitteln, welche den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (einschließlich Monoaminoxidasehemmern [MAO-Hemmer]), auftreten. Dies kann im Rahmen der empfohlenen Dosierung auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Das Serotonin-Syndrom kann Bewusstseinsänderungen (z.B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abnormitäten (z.B. Hyperreflexie, Koordinationsstörung, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) beinhalten.

Falls ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, ist die Behandlung mit Fentanyl abzubrechen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl-Pflastern und Cytochrom-P450-(CYP) 3A4-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen mit Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen und eine schwere Atemdepression verursachen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl-Pflastern und CYP3A4-Inhibitoren nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko für Nebenwirkungen. Im Allgemeinen hat ein Patient 2 Tage mit dem Aufkleben des ersten Fentanyl-Pflasters zu warten, nachdem er einen CYP3A4-Inhibitor abgesetzt hat. Die Dauer der Inhibition variiert jedoch und für einige CYP3A4-Inhibitoren mit langer Eliminationshalbwertszeit, wie Amiodaron oder für zeitabhängige Inhibitoren, wie Erythromycin, Idelalisib, Nicardipin und Ritonavir, muss dieser Zeitraum ggf. länger sein. Daher muss vor dem Aufkleben des ersten Fentanyl-Pflasters die Produktinformation des CYP3A4-Inhibitors bezüglich der Halbwertszeit des Wirkstoffs und Dauer der inhibitorischen Wirkung herangezogen werden. Ein mit Fentanyl-Pflastern behandelter Patient muss mindestens 1 Woche nach Entfernen des letzten Pflasters warten, bevor er eine Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor beginnt. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl-Pflastern und CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist eine engmaschige Überwachung bezüglich der Anzeichen oder Symptome einer Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen von Fentanyl (insbesondere der Atemdepression) erforderlich; die Fentanyl-Dosis muss reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, wenn dies als notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Versehentliche Exposition durch Pflasterübertragung
Eine versehentliche Übertragung eines Fentanyl-Pflasters auf die Haut einer anderen Person (insbesondere eines Kindes) während der gemeinsamen Benutzung eines Bettes oder engen körperlichen Kontakts mit einem Pflaster-Träger, kann zu einer Opioid-Überdosis für die andere Person führen, die normalerweise kein Fentanyl-Pflaster trägt. Patienten müssen angewiesen werden, dass ein versehentlich übertragenes Pflaster sofort von der Haut der anderen Person entfernt werden muss, die normalerweise kein Fentanyl-Pflaster trägt (siehe Abschnitt 4.9).

Anwendung bei älteren Patienten
Daten aus Studien mit intravenöser Verabreichung von Fentanyl lassen darauf schließen, dass die renale Clearance älterer Patienten möglicherweise vermindert und die Halbwertszeit verlängert ist und sie empfindlicher auf die Substanz reagieren als jüngere Patienten. Wenn ältere Patienten Fentanyl Genericon erhalten, sind diese sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyltoxizität zu beobachten und die Dosis ist, wenn nötig, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Gastrointestinaltrakt
Opioide erhöhen den Tonus und vermindern die propulsiven Kontraktionen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes. Die resultierende Verlängerung der gastrointestinalen Durchgangszeit kann für den Obstipationseffekt von Fentanyl verantwortlich sein. Patienten sind über Maßnahmen zur Vermeidung von Obstipation zu informieren und eine prophylaktische Anwendung von Laxanzien ist in Betracht zu ziehen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronischer Obstipation angebracht. Bei bestehendem paralytischen Ileus oder Verdacht darauf, muss die Behandlung mit transdermalem Fentanyl abgebrochen werden.

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

Gleichzeitige Anwendung mit gemischten Opioid-Agonisten/Antagonisten
Die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche
Fentanyl-Pflaster dürfen nicht bei Opioid-naiven pädiatrischen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht die Möglichkeit für eine schwere oder lebensbedrohende Hypoventilation, unabhängig von der Dosierung des transdermalen Fentanyl-Pflasters.

Fentanyl wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Fentanyl darf nur bei Opioid-toleranten Kindern ab 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Um ein versehentliches Verschlucken des Pflasters durch Kinder zu verhindern, ist Vorsicht bei der Auswahl der Applikationsstelle von Fentanyl Genericon geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Das Haften des Pflasters ist engmaschig zu überprüfen.

Opioid-induzierte Hyperalgesie
Opioid-induzierte Hyperalgesie (OIH) ist eine paradoxe Reaktion auf ein Opioid, bei der trotz einer stabilen oder erhöhten Opioid-Exposition die Schmerzwahrnehmung zunimmt. Sie unterscheidet sich von Toleranz, bei der höhere Opioid-Dosen erforderlich sind, um die gleiche schmerzstillende Wirkung zu erzielen oder wiederkehrende Schmerzen zu behandeln. OIH kann sich als verstärkte Schmerzausprägung, generalisierte Schmerzen (das heißt weniger fokal) oder Schmerzen durch gewöhnliche (das heißt normalerweise nicht schmerzauslösender) Reize (Allodynie), ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression äußern. Bei Verdacht auf eine OIH ist die Opioiddosis zu reduzieren oder, falls möglich, auszuschleichen.

Endokrine Effekte
Opioide wie Fentanyl können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beeinflussen, insbesondere nach langfristiger Anwendung. Einige Veränderungen, die beobachtet werden können, sind ein Anstieg des Serumprolaktins sowie ein Abfall des Cortisols im Blut und des Testosterons. Klinische Anzeichen und Symptome können aus diesen hormonellen Veränderungen resultieren. Wenn ein endokriner Effekt wie Hyperprolaktinämie oder Nebenniereninsuffizienz vermutet wird, wird eine geeignete Laboruntersuchung empfohlen und die Absetzung der Behandlung mit Fentanyl Genericon ist in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Zentralwirkende Arzneimittel/Zentralnervensystem (ZNS)-Depressiva, einschließlich Alkohol und ZNS-depressive Betäubungsmittel
Die gleichzeitige Anwendung von anderen zentraldämpfenden Mitteln (einschließlich Benzodiazepinen und anderen Sedativa/Hypnotika, Opioiden, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika, Alkohol und ZNS-depressiven Betäubungsmitteln), Muskelrelaxanzien und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, tiefer Sedierung, Koma oder zum Tod führen. Die gleichzeitige Verordnung von ZNS-Depressiva und Fentanyl soll denjenigen Patienten vorbehalten bleiben, bei denen keine anderen Behandlungsoptionen möglich sind. Die gleichzeitige Anwendung einer dieser Substanzen mit Fentanyl-Pflastern erfordert besondere Vorsicht und eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)
Die Anwendung von Fentanyl-Pflastern bei Patienten, die gleichzeitig MAO-Hemmer einnehmen, wird nicht empfohlen. Über schwere und nicht vorhersehbare Interaktionen mit MAO-Hemmern, einschließlich einer Potenzierung der Opioid-Wirkung oder der serotonergen Effekte wurde berichtet. Daher dürfen Fentanyl-Pflaster innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern nicht angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit serotonergen Arzneimitteln wie z.B. einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, einem potentiell lebensbedrohlichen Zustand, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten. Insbesondere während des Behandlungsbeginns und einer Dosisanpassung ist der Patient sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit gemischten Opioid-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 Opioid-abhängigen Patienten verursachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

CYP3A4-Inhibitoren
Fentanyl, eine Substanz mit hoher Clearance, wird schnell und extensiv, hauptsächlich über Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von transdermalem Fentanyl und Cytochrom-P450-(CYP) 3A4-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen führen, der sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen verstärken bzw. verlängern und zu einer schweren Atemdepression führen kann. Es wird erwartet, dass das Ausmaß der Interaktion mit starken CYP3A4-Inhibitoren größer ist als mit schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren. Nach gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und transdermalem Fentanyl wurden Fälle von schwerer Atemdepression berichtet, einschließlich eines Falls mit letalem Ausgang nach gleichzeitiger Anwendung mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und transdermalem Fentanyl wird nicht empfohlen, es sei denn, der Patient wird engmaschig überwacht (siehe Abschnitt 4.4). Beispiele für Wirkstoffe, die die Fentanylkonzentration erhöhen können, sind: Amiodaron, Cimetidin, Clarithromycin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Ritonavir, Verapamil und Voriconazol (diese Auflistung ist nicht vollständig). Nach gleichzeitiger Anwendung von schwachen, moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren mit kurzwirksamem intravenös angewendetem Fentanyl betrug der Abfall der Fentanyl-Clearance im Allgemeinen ≤ 25 %; zusammen mit Ritonavir (einem starken CYP3A4-Inhibitor) betrug der Abfall der Fentanyl-Clearance jedoch 67 %. Das Ausmaß der Wechselwirkungen von CYP3A4-Inhibitoren mit langwirksamem transdermal angewendetem Fentanyl ist nicht bekannt, könnte aber größer als bei einer kurzzeitigen intravenösen Anwendung sein.

Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4)-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren kann zu einem Abfall der Fentanyl-Plasmakonzentrationen und zu einer Verminderung der therapeutischen Wirkung führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von transdermalem Fentanyl mit CYP3A4-Induktoren ist Vorsicht geboten. Es kann eine Dosiserhöhung von transdermalem Fentanyl oder ein Wechsel zu einem anderen Analgetikum notwendig sein. Eine Reduktion der Fentanyldosis und eine sorgfältige Überwachung sind erforderlich, wenn ein Absetzen eines gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Induktors zu erwarten ist.
Die Wirkung des Induktors nimmt allmählich ab und kann zu einem Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen führen, der sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen verstärken oder verlängern und eine schwere Atemdepression verursachen kann. Bis zum Erreichen von stabilen Arzneimittelwirkungen ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich. Beispiele für Wirkstoffe, die die Fentanyl-Plasmakonzentration verringern können, sind: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin (diese Auflistung ist nicht vollständig).

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zur Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben teilweise Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, obwohl intravenös als Anästhetikum angewendetes Fentanyl die Plazentaschranke in der Schwangerschaft passiert. Es wurde über Entzugserscheinungen beim Neugeborenen berichtet, wenn transdermales Fentanyl während der Schwangerschaft längerfristig angewandt wurde. Fentanyl Genericon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.
Die Anwendung während der Geburt wird nicht empfohlen, weil transdermales Fentanyl nicht zur Behandlung von akuten oder postoperativen Schmerzen angewendet werden darf (siehe Abschnitt 4.3). Weil Fentanyl die Plazenta passiert, könnte darüber hinaus die Anwendung von transdermalem Fentanyl während der Geburt in einer Atemdepression beim Neugeborenen resultieren.

Stillzeit
Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung/Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher darf während der Behandlung mit Fentanyl Genericon nach dem Entfernen des Fentanyl-Pflasters für mindestens 72 Stunden nicht gestillt werden.

Fertilität
Es gibt keine klinischen Daten zur Wirkung von Fentanyl auf die Fertilität. Einige Untersuchungen an Ratten ergaben sowohl eine verminderte Fertilität als auch eine erhöhte Embryomortalität bei maternalen toxischen Dosen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fentanyl kann die mentalen und/oder physischen Fähigkeiten zur Ausführung von potentiell gefährlichen Tätigkeiten, wie der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen, beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fentanyl wurde bei 1565 erwachsenen und 289 pädiatrischen Studienteilnehmern in 11 klinischen Studien (1 doppelblind, placebokontrolliert; 7 offen, mit aktiver Kontrollgruppe; 3 offen, ohne Kontrollgruppe) für die Behandlung chronischer tumorbedingter oder nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Fentanyl und lieferten sicherheitsrelevante Daten. Auf Grundlage der gepoolten sicherheitsrelevanten Daten aus den klinischen Studien waren die am häufigsten (d.h. ≥ 10 % Inzidenz) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Übelkeit (35,7 %), Erbrechen (23,2 %), Obstipation (23,1 %), Somnolenz (15,0 %), Schwindel (13,1 %) und Kopfschmerzen (11,8 %).

Die in klinischen Studien mit Fentanyl berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten Nebenwirkungen und der Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und in jeder Häufigkeitskategorie nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten					
Systemorganklasse	**Häufigkeitskategorie**				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich-keit			anaphylakti-scher Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen					Androgenmangel
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun-gen		Appetitlosigkeit			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depression, Angstzustände, Verwirrtheitszust and, Halluzinationen	Agitiertheit, Desorientierung, Euphorie		Delirium, Arzneimittel-abhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmer-zen	Tremor, Parästhesie	Hypästhesie, Krampfanfälle (einschließlich klonischer und Grand-mal-Anfälle), Amnesie, verminderter Bewusstseinsgrad, Bewusstlosigkeit		
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	Miosis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo			
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie, Zyanose		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression, Atemnot	Apnoe, Hypoventilation	Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation	Diarrhö, Mundtrockenheit, abdominale Schmerzen, Oberbauch-schmerzen, Dyspepsie	Ileus, Dysphagie	Subileus	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschlag, Erythem	Ekzem, allergische Dermatitis, Hauterkrankung, Dermatitis, Kontaktdermatitis		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	Muskelzucken		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalt			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung, periphere Ödeme, Asthenie, Unpässlichkeit, Kältegefühl	Reaktion an der Applikationsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Gefühl von Körpertemperatur-schwankungen, Überempfindlich-keit an der Applikationsstelle, Entzugserschei-nungen, Pyrexie*	Dermatitis an der Applikationsstelle, Ekzem an der Applikationsstelle	Arzneimitteltoler anz

* die angegebene Häufigkeit (gelegentlich) basiert auf Inzidenz-Analysen, die nur erwachsene und pädiatrische Studienteilnehmer mit nicht-tumorbedingten Schmerzen einschloss.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von Fentanyl-Pflastern wurde bei 289 pädiatrischen Studienteilnehmern (< 18 Jahren) in 3 klinischen Studien für die Behandlung chronischer tumorbedingter oder nicht-tumorbedingter Schmerzen untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Fentanyl und lieferten sicherheitsrelevante Daten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern und Jugendlichen entsprach das Sicherheitsprofil von Fentanyl dem der Erwachsenen. Außer den bei der Anwendung von Opioiden zur Behandlung von Schmerzen bei schweren Erkrankungen zu erwartenden Risiken, wurden bei Kindern und Jugendlichen keine weiteren Risiken identifiziert. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch scheint die Anwendung von Fentanyl bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren nicht mit spezifischen Risiken verbunden zu sein.

Auf Grundlage der gepoolten sicherheitsrelevanten Daten aus den 3 klinischen Studien mit pädiatrischen Studienteilnehmern waren die am häufigsten (d.h. ≥ 10 % Inzidenz) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Erbrechen (33,9 %), Übelkeit (23,5 %), Kopfschmerzen (16,3 %), Obstipation (13,5 %), Diarrhö (12,8 %) und Pruritus (12,8 %).

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

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von Fentanyl Genericon kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach

individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Opioid-Entzugssymptome
Bei Umstellung von anderen Opioiden auf Fentanyl Genericon oder bei abruptem Abbruch der Therapie kann es bei einigen Patienten zu Entzugserscheinungen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Angstzustände und Zittern, kommen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Serotonin-Syndrom
Nach gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl mit stark serotonergen Arzneimitteln wurden Fälle von Serotonin-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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 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 und Anzeichen
Eine Überdosierung von Fentanyl zeigt sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen, wobei die Atemdepression dabei die schwerwiegendste Wirkung ist. Im Zusammenhang mit einer Fentanyl-Überdosierung wurde auch eine toxische Leukoenzephalopathie beobachtet.

Behandlung
Zu den unmittelbar erforderlichen Gegenmaßnahmen bei einer Atemdepression gehören das unverzügliche Entfernen des Fentanyl Genericon-Pflasters und die Ansprache oder körperliche Stimulierung des Patienten. Danach kann ein spezifischer Opioid-Antagonist wie Naloxon verabreicht werden. Die Atemdepression nach einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkung des Antagonisten. Das Intervall zwischen den intravenösen Gaben des Antagonisten ist vorsichtig zu wählen, da es nach Entfernung des Pflasters zu einer Re-Narkotisierung kommen kann. Eine wiederholte Gabe oder eine kontinuierliche Naloxon-Infusion kann erforderlich werden. Die Aufhebung der narkotischen Wirkung kann zu plötzlich einsetzenden Schmerzen und Katecholaminfreisetzung führen.

Wenn es die klinische Situation erfordert, muss eine Sicherung der Atemwege eingeleitet und erhalten werden, gegebenenfalls mit einem Oropharyngeal- oder Endotrachealtubus, mit Sauerstoffzufuhr und assistierter oder kontrollierter Beatmung, je nach Erfordernis. Auf normale Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsgabe ist zu achten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, Phenylpiperidin-Derivate
ATC-Code: N02AB03

Wirkmechanismus
Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das vor allem mit dem μ-Opioidrezeptor interagiert. Die wichtigsten therapeutischen Effekte sind Analgesie und Sedierung.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von Fentanyl für die Behandlung chronischer Schmerzen wurde bei 289 pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren in 3 offenen klinischen Studien untersucht. Achtzig Kinder waren im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren. Bei 110 von den 289 Studienteilnehmern in diesen 3 Studien wurde die Fentanyl-Behandlung mit einer Dosierung von 12 Mikrogramm/h initiiert. Von diesen 110 Studienteilnehmern haben 23 (20,9 %) zuvor < 30 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag erhalten, 66 (60,0 %) haben 30 bis 44 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag und 12 (10,9 %) haben mindestens 45 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag erhalten (keine verfügbaren Daten für 9 [8,2 %] Studienteilnehmer). Bei den übrigen 179 Studienteilnehmern war die Initialdosis 25 Mikrogramm/h und höher, wobei bei 174 (97,2 %) die Opioid-Dosierung bei mindestens 45 mg oralem Morphin-Äquivalent pro Tag lag. Von den restlichen 5 Studienteilnehmern mit einer Initialdosis von mindestens 25 Mikrogramm/h, deren vorherige Opioid-Dosierung bei < 45 mg oralem Morphin-Äquivalent pro Tag lag, hat 1 (0,6 %) zuvor < 30 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag und haben 4 (2,2 %) 30 bis 44 mg orales Morphin-Äquivalent pro Tag erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach Applikation von Fentanyl Genericon wird Fentanyl über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich systemisch abgegeben. Nach Aufkleben von Fentanyl Genericon resorbiert die Haut unter dem Pflaster Fentanyl und es entsteht ein Fentanyldepot in den oberen Hautschichten. Danach wird Fentanyl für den Blutkreislauf verfügbar. 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. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Fentanyl beträgt nach Aufkleben des transdermalen Pflasters 92 %.

Nach initialer Fentanyl Genericon-Applikation steigen die Fentanyl-Serumkonzentrationen allmählich an, stabilisieren sich im Allgemeinen im Zeitraum zwischen 12 und 24 Stunden und bleiben dann relativ konstant für den gesamten Rest der 72-Stunden-Periode. Am Ende der zweiten 72-Stunden-Applikation ist eine *Steady-state*-Serumkonzentration erreicht und diese wird bei nachfolgendem Gebrauch von Pflastern der gleichen Größe aufrechterhalten. Bedingt durch Akkumulation sind die Werte von AUC und C_{max} bei einem Dosierungsintervall im *Steady-state* ca. 40 % höher als nach einer Einzelanwendung. Die von den Patienten erreichten und aufrechterhaltenen *Steady-state*-Serumkonzentrationen hängen von der individuellen Spannbreite der Hautpermeabilität und Fentanyl-Clearance ab. Es wurde eine große inter-individuelle Spannweite der Plasmakonzentrationen beobachtet.

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 aufgeklebt wird.

Eine Erhöhung der Hauttemperatur kann die Resorption von transdermalem Fentanyl verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine Erhöhung der Hauttemperatur durch die Anwendung eines Heizkissens auf niedriger Stufe über dem Fentanyl-Pflaster während der ersten 10 Stunden einer Einzelanwendung

erhöhte den mittleren Fentanyl-AUC-Wert um das 2,2-Fache und die mittlere Konzentration am Ende der Hitzeanwendung um 61 %.

Verteilung
Fentanyl wird schnell in verschiedene Gewebe und Organe verteilt, wie das hohe Verteilungsvolumen zeigt (3 bis 10 l/kg nach intravenöser Anwendung bei Patienten). Fentanyl akkumuliert in Skelettmuskeln und Fettgewebe und wird langsam ins Blut abgegeben.

In einer Studie mit Tumorpatienten, die mit transdermalem Fentanyl behandelt wurden, betrug die Plasmaproteinbindung im Durchschnitt 95 % (Bereich 77–100 %). Fentanyl passiert leicht die Blut-Hirn-Schranke. Es passiert ebenfalls die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation
Fentanyl ist ein Wirkstoff mit hoher Clearance und wird schnell und extensiv hauptsächlich über CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit Norfentanyl und andere Metabolite sind 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 einer 72-Stunden-Applikation liegt die mittlere Halbwertszeit zwischen 20 und 27 Stunden. Die kontinuierliche Resorption von Fentanyl aus dem Hautdepot nach Entfernen des Pflasters führt zu einer ca. 2- bis 3-mal längeren Halbwertzeit von Fentanyl als nach intravenöser Anwendung.

Nach intravenöser Anwendung betrugen die mittleren Werte der Gesamtclearance von Fentanyl in den Studien im Allgemeinen zwischen 34 und 66 l/h.

Innerhalb von 72 Stunden nach intravenöser Gabe von Fentanyl wird ungefähr 75 % der Fentanyl-Dosis über den Harn und ca. 9 % der Dosis mit den Fäzes ausgeschieden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über Metabolite und weniger als 10 % der Dosis wird als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität
Die erreichbaren Fentanyl-Serumkonzentrationen sind proportional der Größe des Fentanyl-Pflasters. Die Pharmakokinetik von transdermalem Fentanyl ändert sich mit wiederholter Anwendung nicht.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Es gibt eine große inter-individuelle Spannweite der Pharmakokinetik von Fentanyl, bei den Beziehungen zwischen Fentanylkonzentrationen, therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen sowie der Opioid-Toleranz. Die geringste wirksame Fentanylkonzentration hängt von der Schmerzintensität und der vorangegangenen Opioid-Therapie ab. Sowohl die geringste wirksame Konzentration als auch die toxische Konzentration steigen mit der Toleranz. Ein optimaler therapeutischer Konzentrationsbereich von Fentanyl kann daher nicht angegeben werden. Eine Anpassung der individuellen Fentanyldosis muss auf Grundlage des Ansprechens des Patienten und der Toleranz erfolgen. Eine Verzögerung von 12 bis 24 Stunden nach Aufkleben des ersten Pflasters bzw. nach einer Dosiserhöhung muss berücksichtigt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Daten aus Studien mit intravenösem Fentanyl deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine reduzierte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit haben können und sie empfindlicher auf die Substanz als jüngere Patienten reagieren können. In einer Studie bei gesunden älteren Studienteilnehmern mit transdermalem Fentanyl waren die pharmakokinetischen Daten zu Fentanyl im Vergleich zu denen gesunder jüngerer Studienteilnehmer nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen älterer Probanden tendenziell niedriger lagen und die Werte für die

mittlere Halbwertszeit auf ungefähr. 34 Stunden verlängert waren. Ältere Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyl-Toxizität zu überwachen und nötigenfalls ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung
Es ist zu erwarten, dass der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Fentanyl begrenzt ist, weil Fentanyl weniger als 10 % unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird und keine aktiven Metaboliten bekannt sind, die über die Niere ausgeschieden werden. Vorsicht ist jedoch geboten, da der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Fentanyl nicht untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung
Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind sorgfältig auf Anzeichen einer Fentanyltoxizität zu beobachten und die Dosis ist wenn nötig zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion, lassen Daten von Studienteilnehmern mit Zirrhose und simulierte Daten von Studienteilnehmern mit verschiedenen Schweregraden einer eingeschränkten Leberfunktion, die mit transdermalem Fentanyl behandelt wurden, darauf schließen, dass die Fentanylkonzentrationen erhöht und die Fentanyl-Clearance verringert sein kann. Die Simulationen lassen darauf schließen, dass die *Steady-state* AUC von Patienten mit einer Child-Pugh Grad B Lebererkrankung (Child-Pugh Score = 8) ungefähr um das 1,36-Fache größer ist als jene von Patienten mit normaler Leberfunktion (Grade A; Child-Pugh Score = 5,5). Für Patienten mit einer Grad C Lebererkrankung (Child-Pugh Score = 12,5) zeigen die Ergebnisse, dass bei diesen Patienten die Fentanylkonzentration mit jeder Anwendung akkumuliert, was dazu führt, dass die *Steady-state* AUC ungefähr um das 3,72-Fache größer ist.

Kinder und Jugendliche
Fentanylkonzentrationen wurden bei mehr als 250 Kindern von 2 bis 17 Jahren gemessen, bei denen Fentanylpflaster im Dosisbereich von 12,5 bis 300 Mikrogramm/h angewendet wurden. Nach Anpassung hinsichtlich des Körpergewichts zeigte sich, dass die Clearance (l/h/kg) bei Kindern von 2 bis 5 Jahren um ungefähr 80 % höher und bei Kindern von 6 bis 10 Jahren um ungefähr 25 % höher zu sein scheint, als bei Kindern von 11 bis 16 Jahren, die eine vergleichbare Clearance wie Erwachsene haben. Diese Ergebnisse wurden bei der Festlegung der Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten berücksichtigt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Standardstudien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden unter Anwendung von parenteralem Fentanyl durchgeführt. In einer Studie an Ratten hatte Fentanyl keinen Einfluss auf die männliche Fertilität. Einige Untersuchungen an weiblichen Ratten ergaben sowohl eine verminderte Fertilität als auch eine erhöhte Embryomortalität.

Wirkungen auf den Embryo waren bedingt durch eine maternale Toxizität und nicht durch eine direkte Wirkung des Wirkstoffes auf den sich entwickelnden Embryo. Es gab keine Hinweise auf teratogene Wirkungen in zwei Arten (Ratten und Kaninchen). In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung war die Überlebensrate des Nachwuchses deutlich verringert bei Dosierungen, die das maternale Gewicht geringfügig verringerten. Diese Wirkung könnte entweder bedingt durch geänderte maternale Sorgfalt oder eine direkte Wirkung von Fentanyl auf die Jungtiere sein. Wirkungen auf somatische Entwicklung und Verhalten des Nachwuchses wurden nicht beobachtet.

Mutagenitätsversuche mit Bakterien und an Nagetieren ergaben negative Ergebnisse. Vergleichbar mit anderen Opioid-Analgetika induziert Fentanyl *in vitro* an Säugetierzellkulturen mutagene Wirkungen. Ein mutagenes Risiko bei Anwendung von therapeutischen Dosen erscheint unwahrscheinlich, da die Wirkungen nur unter hohen Konzentrationen auftraten.

Eine Kanzerogenitätsstudie (tägliche subkutane Injektionen von Fentanylhydrochlorid an Sprague Dawley Ratten über 2 Jahre) zeigte keine Ergebnisse hinsichtlich eines onkogenen Potentials.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie:	laminierter Polyester / Ethyl Vinyl Acetate Film
Reservoirschicht:	Duro Tak 87-4098 (Acrylat Copolymer), Duro Tak 87-2353 (Acrylat Copolymer), Laurylalkohol
Matrixschicht:	Duro Tak 87-4098 (Acrylat Copolymer), Laurylalkohol
Abziehfolie:	silikonierter Polyester-Film
Tinte	

6.2 Inkompatibilitäten

Um eine Beeinträchtigung der Hafteigenschaften von Fentanyl Genericon zu verhindern, sollen keine Cremes, Öle, Lotionen oder Puder auf die Hautpartie aufgetragen werden, auf die das Fentanyl Genericon transdermale Pflaster aufgeklebt wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Pflaster ist einzeln in einem versiegelten Beutel aus Verbundfolie (bestehend aus Polyester/Aluminium/Polypropylen oder Papier/Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyacrylnitril-Copolymer oder Papier/Polyethylenterephthalat/Polyethylen/Aluminium/coextrudiertes Polyamid) verpackt.

Originalpackungen mit 5 und 10 Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Hinweis für die Entsorgung:
Benutzte Pflaster sind durch Falten mit den Klebeflächen aneinander zu kleben und danach sicher zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
8054 Graz, Österreich
E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fentanyl Genericon 25 µg/h transdermales Pflaster: 1-27123
Fentanyl Genericon 50 µg/h transdermales Pflaster: 1-27124
Fentanyl Genericon 75 µg/h transdermales Pflaster: 1-27125
Fentanyl Genericon 100 µg/h transdermales Pflaster: 1-27126

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.August 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
SG, apothekenpflichtig.