

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fentabucc akut® 100 Mikrogramm Buccaltabletten  
Fentabucc akut® 200 Mikrogramm Buccaltabletten  
Fentabucc akut® 400 Mikrogramm Buccaltabletten  
Fentabucc akut® 600 Mikrogramm Buccaltabletten  
Fentabucc akut® 800 Mikrogramm Buccaltabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Fentabucc akut 100 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 160 Mikrogramm Fentanylcitrat (entsprechend 100 Mikrogramm Fentanyl).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Buccaltablette enthält 67,1 mg Sorbitol.

#### Fentabucc akut 200 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 310 Mikrogramm Fentanylcitrat (entsprechend 200 Mikrogramm Fentanyl).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Buccaltablette enthält 67,1 mg Sorbitol.

#### Fentabucc akut 400 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 630 Mikrogramm Fentanylcitrat (entsprechend 400 Mikrogramm Fentanyl).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Buccaltablette enthält 67,1 mg Sorbitol.

#### Fentabucc akut 600 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 940 Mikrogramm Fentanylcitrat (entsprechend 600 Mikrogramm Fentanyl).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Buccaltablette enthält 67,1 mg Sorbitol.

#### Fentabucc akut 800 Mikrogramm Buccaltabletten

Jede Buccaltablette enthält 1260 Mikrogramm Fentanylcitrat (entsprechend 800 Mikrogramm Fentanyl).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Buccaltablette enthält 67,1 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Buccaltablette.

#### Fentabucc akut 100 Mikrogramm Buccaltabletten

Weißer, runder, abgeschrägter Buccaltabletten mit der Prägung "1" auf einer Seite.

#### Fentabucc akut 200 Mikrogramm Buccaltabletten

Weißer, runder, abgeschrägter Buccaltabletten mit der Prägung "2" auf einer Seite.

#### Fentabucc akut 400 Mikrogramm Buccaltabletten

Weißer, runder, abgeschrägter Buccaltabletten mit der Prägung "4" auf einer Seite.

#### Fentabucc akut 600 Mikrogramm Buccaltabletten

Weißer, runder, abgeschrägter Buccaltabletten mit der Prägung "6" auf einer Seite.

## Fentabucc akut 800 Mikrogramm Buccaltableten

Weiß, runde, abgeschrägte Buccaltableten mit der Prägung "8" auf einer Seite.

Jede Buccaltablette hat einen Durchmesser von ungefähr 10 mm und eine Dicke von ungefähr 2,1 mm.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Fentabucc akut wird angewendet für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.

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

Zu den Patienten, die eine Opioid-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**

Die Behandlung ist von einem Arzt zu beginnen und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Krebspatienten hat. Ärzte haben das Missbrauchspotenzial von Fentanyl zu bedenken. Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen sind die Patienten anzuweisen, nicht gleichzeitig zwei verschiedene Formulierungen von Fentanyl anzuwenden und jegliche Fentanyl-Präparate, die vorher für Durchbruchschmerzen verschrieben wurden, zu verwerfen, wenn die Medikation auf Fentabucc akut umgestellt wird. Die Anzahl der Wirkstärken, die einem Patienten zur gleichen Zeit zur Verfügung stehen, hat so klein wie möglich zu sein, um eine Verwechslung und mögliche Überdosierung zu verhindern.

#### Dosierung

##### Dosistitration

Fentabucc akut ist auf die individuell wirksame Dosis aufzutitrieren, die eine hinreichende Analgesie bei möglichst geringen Nebenwirkungen bietet. In klinischen Studien war die wirksame Dosis von Fentanyl für Durchbruchschmerzen nicht anhand der täglichen Opioid-Basistherapie vorhersehbar. Die Patienten sind bis zum Erreichen der bei ihnen wirksamen Dosis sorgfältig zu überwachen.

##### Titration bei Patienten, die nicht von anderen Fentanyl-haltigen Arzneimitteln umgestellt werden

Die empfohlene Anfangsdosis von Fentabucc akut beträgt 100 Mikrogramm. Diese kann nach Bedarf durch das Spektrum der verfügbaren Stärken (100, 200, 400, 600, 800 Mikrogramm) auftitriert werden.

##### Titration bei Patienten, die von anderen Fentanyl-haltigen Arzneimitteln umgestellt werden

Aufgrund unterschiedlicher Resorptionsprofile darf die Umstellung nicht im Verhältnis 1:1 erfolgen. Wenn von anderen oralen Fencylitrathaltigen Arzneimitteln umgestellt wird, ist eine unabhängige Dosistitration mit Fentabucc akut erforderlich, da die Bioverfügbarkeit der Arzneimittel signifikant unterschiedlich ist. Jedoch kann bei diesen Patienten eine Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, die höher als 100 Mikrogramm ist.

##### *Vorgehensweise bei der Titration*

Wenn während der Titration nach der erstmaligen Gabe einer einzelnen Buccaltablette nicht innerhalb von 30 Minuten eine hinreichende Analgesie erreicht wird, kann eine zweite Buccaltablette der gleichen Stärke angewendet werden.

Wenn für die Behandlung einer Durchbruchschmerzattacke mehr als eine Buccaltablette notwendig ist, kann für die Behandlung der nächsten Schmerzattacke eine Erhöhung der Dosis auf die nächst höhere verfügbare Stärke erwogen werden.

Während der Titration können mehrere Buccaltabletten zur Anwendung kommen: bis zu vier Buccaltabletten der Stärke 100 Mikrogramm oder bis zu vier Buccaltabletten der Stärke 200 Mikrogramm können zur Behandlung einer einzelnen Durchbruchschmerzattacke während der Dosistitration nach folgendem Schema eingesetzt werden:

- Wenn die initiale 100 Mikrogramm Buccaltablette nicht ausreichend wirksam ist, kann der Patient darauf hingewiesen werden, die nächste Durchbruchschmerzattacke mit zwei Buccaltabletten der Stärke 100 Mikrogramm zu behandeln. Es wird empfohlen, eine Buccaltablette in jeder Wangentasche zu platzieren. Wenn diese Dosis als ausreichend wirksam erachtet wird, kann die Behandlung nachfolgender Durchbruchschmerzattacken mit einer Buccaltablette der Stärke 200 Mikrogramm weitergeführt werden.
- Wenn eine einzelne Buccaltablette der Stärke 200 Mikrogramm (oder zwei Buccaltabletten der Stärke 100 Mikrogramm) als nicht ausreichend wirksam erachtet wird, kann der Patient darauf hingewiesen werden, die nächste Durchbruchschmerzattacke mit zwei Buccaltabletten der Stärke 200 Mikrogramm (oder vier Buccaltabletten der Stärke 100 Mikrogramm) zu behandeln. Es wird empfohlen, jeweils zwei Buccaltabletten in jeder Wangentasche zu platzieren. Wenn diese Dosis als ausreichend wirksam erachtet wird, kann die Behandlung nachfolgender Durchbruchschmerzattacken mit einer Buccaltablette der Stärke 400 Mikrogramm weitergeführt werden,
- Für die Auftitration auf 600 Mikrogramm und 800 Mikrogramm sind Buccaltabletten der Stärke 200 Mikrogramm zu verwenden.

Dosierungen über 800 Mikrogramm wurden in klinischen Studien nicht geprüft.

Zur Behandlung einer einzelnen Durchbruchschmerzattacke sind nicht mehr als zwei Buccaltabletten anzuwenden, es sei denn, es erfolgt eine Titration unter Einsatz von bis zu vier Buccaltabletten wie oben beschrieben.

Während der Titration sollen die Patienten mindestens 4 Stunden warten, bevor sie eine weitere Durchbruchschmerzattacke mit Buccaltabletten behandeln.

#### *Erhaltungstherapie*

Sobald im Rahmen der Auftitration die individuell wirksame Dosis ermittelt worden ist, sollen die Patienten weiterhin diese Dosis als einzelne Buccaltablette dieser festgelegten Stärke anwenden. Die Intensität von Durchbruchschmerzattacken kann variieren und die erforderliche Dosis der Buccaltabletten kann im Laufe der Zeit aufgrund eines Fortschreitens der zu Grunde liegenden Krebserkrankung steigen. In diesen Fällen kann eine zweite Buccaltablette der gleichen Wirkstärke eingenommen werden.

Wenn zu mehreren aufeinander folgenden Zeitpunkten eine zweite Buccaltablette erforderlich war, muss die übliche Erhaltungstherapie neu eingestellt werden (siehe unten).

Während der Erhaltungstherapie sollen die Patienten mindestens 4 Stunden warten, bevor sie eine weitere Durchbruchschmerzattacke mit Buccaltabletten behandeln.

#### *Anpassung der Dosis*

Die Erhaltungsdosis der Buccaltabletten ist zu erhöhen, wenn ein Patient mehr als eine Buccaltablette pro Durchbruchschmerzattacke über mehrere aufeinanderfolgende Durchbruchschmerzattacken hinweg benötigt. Für eine erneute Einstellung der Dosis gelten die gleichen Prinzipien wie für die Dosistitration beschrieben (siehe oben).

Eine erneute Dosisanpassung der Opioid-Basistherapie kann erforderlich sein, wenn bei Patienten anhaltend mehr als vier Durchbruchschmerzattacken innerhalb von 24 Stunden auftreten.

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

### *Behandlungsdauer und -ziele*

Vor Beginn der Behandlung mit Fentabucc akut soll 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 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 soll die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Fentabucc akut soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

### *Beendigung der Therapie*

Fentabucc akut ist unverzüglich abzusetzen, wenn bei dem Patienten keine Durchbruchschmerzattacken mehr auftreten. Die Basistherapie der Dauerschmerzen ist wie verordnet fortzusetzen.

Ist ein Absetzen sämtlicher Opioide erforderlich, muss der Patient engmaschig ärztlich überwacht werden, um das Risiko für Auswirkungen eines abrupten Absetzens zu kontrollieren.

### *Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung*

Fentabucc akut ist bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Patienten mit Xerostomie*

Patienten, bei denen eine Xerostomie auftritt, wird geraten, vor der Anwendung von Fentabucc akut zum Anfeuchten der Wangentasche Wasser zu trinken. Wenn diese Empfehlung nicht zu einer angemessenen Auflösungsreaktion führt, kann ein Umstieg auf eine andere Therapie ratsam sein.

### *Anwendung bei älteren Patienten (über 65 Jahren)*

In klinischen Studien war die individuell wirksame Dosis für Patienten über 65 Jahren tendenziell niedriger als für jüngere Patienten. Es wird empfohlen, bei der Dosistitration von Fentabucc akut bei älteren Patienten mit erhöhter Vorsicht vorzugehen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fentabucc akut bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zur Anwendung in der Mundhöhle (buccale Anwendung).

Patienten sind anzuweisen, die Blisterpackung erst unmittelbar vor dem Einlegen von Fentabucc akut in die Wangentasche zu öffnen.

### *Öffnen der Blisterpackung*

Patienten sind anzuweisen, NICHT zu versuchen, die Buccaltabletten aus der Blisterpackung zu drücken, da dies die Buccaltablette beschädigen könnte.

Die korrekte Vorgehensweise zur Entnahme von Fentabucc akut aus der Blisterpackung ist wie folgt:

- Eine Blistereinheit ist durch Abreißen entlang der Perforationslinie von dem Blisterstreifen abzutrennen.
- Die Blistereinheit ist dann entlang der auf der rückseitigen Folie markierten Linie, wie angezeigt, zu knicken.
- Anschließend ist die rückseitige Folie abziehen, um Fentabucc akut zur Entnahme freizulegen.

Die Patienten sind anzuweisen, Fentabucc akut nicht zu zerdrücken oder zu teilen.

Fentabucc akut ist nach der Entnahme aus der Blisterpackung nicht mehr aufzubewahren, da ansonsten die Unversehrtheit der Buccaltablette nicht mehr garantiert werden kann und das Risiko für eine versehentliche Exposition besteht.

#### *Anwendung von Fentabucc akut*

Fentabucc akut ist unmittelbar nach der Entnahme aus der Blistereinheit im Ganzen in eine der Wangentaschen (d.h. in der Nähe eines Backenzahns zwischen Wange und Zahnfleisch) zu platzieren.

Fentabucc akut soll nicht gelutscht, gekaut oder geschluckt werden, da daraus im Vergleich zur ordnungsgemäßen Anwendung niedrigere Plasmakonzentrationen resultieren.

Fentabucc akut ist nach dem Einlegen so lange in der Wangentasche zu belassen, bis es sich aufgelöst hat. Dies kann bis zu 30 Minuten dauern.

Wahlweise kann Fentabucc akut auch sublingual platziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn nach 30 Minuten noch Reste von Fentabucc akut verblieben sind, können diese mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

Die Zeit bis zum vollständigen Zerfall von Fentabucc akut nach Anwendung in der Mundhöhle scheint die frühe systemische Verfügbarkeit von Fentanyl nicht zu beeinflussen.

Solange sich die Buccaltablette in der Wangentasche befindet, darf der Patient nichts essen oder trinken.

Wenn eine Schleimhautreizung in der Wangentasche auftritt, wird empfohlen, Fentabucc akut an einer anderen Stelle in der Wangentasche zu platzieren.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.
- Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.
- Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.
- Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat) enthalten.

### **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, Fentabucc akut an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

#### Versehentliche Anwendung bei Kindern

Patienten und die sie versorgenden Personen müssen darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass Fentabucc akut einen Wirkstoff in einer Menge enthält, die tödlich sein kann, dies gilt besonders für Kinder. Daher müssen sie Fentabucc akut für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### Überwachung

Zur Minimierung des Risikos für Opioid-bedingte Nebenwirkungen und zur Ermittlung der individuell wirksamen Dosis ist es unabdingbar, Patienten während des Titrationsprozesses unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle zu stellen.

#### Opioid-Basistherapie

Es ist wichtig, dass die Basistherapie mit Opioiden zur Behandlung der Dauerschmerzen stabil eingestellt ist, bevor mit der Therapie mit Fentabucc akut begonnen wird, und dass der Patient die Opioid-Basistherapie weiterführt, während er Fentabucc akut anwendet. Das Arzneimittel darf nicht

an Patienten ohne Opioid-Basistherapie gegeben werden, da ein erhöhtes Risiko für Atemdepression und Tod besteht.

#### Atemdepression

Wie bei allen Opioiden besteht ein Risiko für eine klinisch relevante Atemdepression im Zusammenhang mit der Anwendung von Fentanyl. Nicht angemessene Patientenauswahl (z.B. Anwendung bei Patienten ohne Opioid-Basistherapie) und/oder nicht angemessene Dosierung sind bei Fentanyl Buccaltabletten und anderen fentanylhaltigen Arzneimitteln tödlich ausgegangen. Fentabucc akut ist nur unter den in Abschnitt 4.1 festgelegten Bedingungen anzuwenden.

#### Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe ist eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht zu ziehen.

#### Chronische obstruktive Lungenerkrankung

Besondere Vorsicht ist bei der Titration von Fentabucc akut bei Patienten mit nicht-schwerwiegender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen Erkrankungen geboten, die für eine Atemdepression prädisponieren, da es hier sogar bei den üblichen therapeutischen Dosen von Fentabucc akut zu Verringerung des Atemantriebes bis hin zur respiratorischen Insuffizienz kommen kann.

#### Alkohol

Der Konsum von Alkohol zusammen mit Fentanyl kann verstärkte dämpfende Effekte ergeben, die tödlich ausgehen können (siehe Abschnitt 4.5).

#### Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Fentabucc akut, mit Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken dürfen Opiode und Benzodiazepine oder verwandte Substanzen nur an Patienten, für die keine alternative Behandlungsoption in Frage kommt, begleitend angewendet werden.

Wird entschieden, Fentabucc akut begleitend zu Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen zu verschreiben, sind jeweils die niedrigste wirksame Dosierung und eine minimale Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen. Die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Erhöhter intrakranieller Druck, beeinträchtigt es Bewusstsein

Fentabucc akut ist nur mit extremer Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die besonders anfällig für intrakranielle Wirkungen einer CO<sub>2</sub>-Retention sein können, wie z.B. Patienten mit Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks oder einer Bewusstseinsbeschränkung. Opiode können den klinischen Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern und sind nur einzusetzen, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist.

#### Bradyarrhythmie

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

#### Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung

Ebenfalls mit Vorsicht ist Fentabucc akut bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung anzuwenden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft. Nach der Anwendung von Fentabucc akut kann eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowohl die Bioverfügbarkeit des geschluckten Fentanyls erhöhen als auch dessen systemische Clearance

herabsetzen, was verstärkte und verlängerte Opioideffekte zur Folge haben kann. Daher ist während des Titrationsvorgangs bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung besondere Sorgfalt geboten. Besondere Aufmerksamkeit erfordern auch Patienten mit Hypovolämie und Hypotonie.

#### Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Fentabucc akut gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das serotonerge Neurotransmitter-System beeinflussen.

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

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

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom ist die Behandlung mit Fentabucc akut abzubrechen.

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

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentabucc akut kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Fentanyl kann auf ähnliche Weise wie andere Opioide missbraucht werden, und alle Patienten, die Opioide erhalten, sind auf Anzeichen von Missbrauch und Sucht zu überwachen. Patienten mit erhöhtem Risiko für Opioid-Missbrauch können dennoch angemessen mit Opioiden behandelt werden, diese Patienten müssen jedoch zusätzlich auf Anzeichen von Falschanwendung, Missbrauch oder Sucht überwacht werden.

Die wiederholte Anwendung von Fentabucc akut 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 Fentabucc akut 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 Fentabucc akut und während der Behandlung sollen mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung soll der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollen 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 Folge Rezepten). Dazu gehört auch die Überprüfung von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung ist die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht zu ziehen.

#### Endokrine Wirkungen

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.

### Hyperalgesie

Wie bei anderen Opioiden ist im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Fentanyldosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht zu ziehen. Eventuell können eine Verminderung der Fentanyl-dosis, ein Abbruch der Fentanylbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung angezeigt sein.

### Anaphylaxie und Überempfindlichkeit

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

### Sonstiger Bestandteil

Fentabucc akut enthält 67,1 mg Sorbitol pro Buccaltablette.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

### Substanzen, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen

Fentanyl wird vorwiegend über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Es können also Interaktionen auftreten, wenn Fentabucc akut zusammen mit Substanzen angewendet wird, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen.

### CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Fentabucc akut herabsetzen.

### CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Fentabucc akut mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Fentabucc akut zusammen mit mittelstarken oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sind über längere Zeit sorgfältig zu überwachen. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit anderen zentral-dämpfenden Substanzen einschließlich anderer Opioide, Sedativa oder Hypnotika (einschließlich Benzodiazepinen), Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin), Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, Muskelrelaxanzien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol kann additive dämpfende Effekte ergeben, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen oder tödlich ausgehen können (siehe Abschnitt 4.4).

### Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen, erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der verstärkten ZNS-deprimierenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung müssen begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Partielle Opioid-Agonisten/Antagonisten

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

### Serotonerge Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen. Die Anwendung von Fentabucc akut wird bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen MAO-Hemmer erhalten haben, nicht empfohlen, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersagbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

### 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat)

Die gleichzeitige Anwendung von Fentanyl mit Arzneimitteln, die Natriumoxybat enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Natriumoxybat ist vor Beginn der Behandlung mit Fentabucc akut abzusetzen.

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

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Fentabucc akut darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Nach einer Langzeitanwendung von Fentanyl während der Schwangerschaft besteht das Risiko für ein Opioid-Entzugssyndrom beim Neugeborenen, das lebensbedrohlich sein kann, wenn es nicht erkannt und behandelt wird. Tritt ein Opioid-Entzugssyndrom auf, muss es entsprechend den von Fachärzten für Neonatologie entwickelten Protokollen behandelt werden. Wenn bei einer Schwangeren eine längere Anwendung von Opioiden erforderlich ist, ist die Patientin auf das Risiko für ein Opioid-Entzugssyndrom beim Neugeborenen hinzuweisen und es ist sicherzustellen, dass eine geeignete Behandlung verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird angeraten, Fentanyl nicht während der Wehen und der Geburt (einschließlich einer Sectio caesarea) anzuwenden, da Fentanyl plazentagängig ist und beim Fetus eine Atemdepression hervorrufen kann. Wenn Fentabucc akut dennoch angewendet wird, ist ein Antidot für das Kind unmittelbar bereitzuhalten.

### Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression hervorrufen. Fentanyl soll von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Mit dem Stillen ist erst wieder zu beginnen, wenn die letzte Anwendung von Fentanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

### 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings beeinträchtigen Opioid-Analgetika die geistige und/oder körperliche Fähigkeit zur Durchführung potenziell gefährlicher Aufgaben (wie z.B. das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen). Den Patienten ist anzuraten, sich nicht hinter das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen und auch keine Maschinen zu bedienen, wenn sie unter der Anwendung von Fentabucc akut Schläfrigkeit, Schwindel oder Sehstörungen bei sich bemerken. Auch soll auf das Führen eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen verzichtet werden, solange nicht bekannt ist, wie der Einzelne auf die Behandlung mit Fentabucc akut reagiert.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter der Anwendung von Fentabucc akut sind die für Opioide typischen Nebenwirkungen zu erwarten. Häufig verschwinden diese im Rahmen der Titration auf die am besten geeignete Dosis ganz oder nehmen bei fortgesetzter Anwendung des Arzneimittels an Intensität ab. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen Atemdepression (die potenziell zu einer Apnoe oder einem Atemstillstand führen kann), Kreislaufabfall, Hypotonie und Schock. Alle Patienten müssen sorgfältig auf diese Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Ziel der klinischen Studien zu Fentanyl Buccaltablets war es, die Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung von Durchbruchschmerzen zu untersuchen. Dabei erhielten alle Patienten als Basismedikation gegen ihre Dauerschmerzen Opioide wie retardiertes Morphin oder transdermales Fentanyl. Es ist daher nicht möglich, die Effekte von Fentanyl Buccaltablets alleine definitiv abzugrenzen.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Anwendung von Fentanyl Buccaltablets und/oder anderer Fentanyl-haltigen Arzneimittel während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in untenstehender Tabelle in der bevorzugten Bezeichnung gemäß MedDRA-Konvention nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. 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  $< 1/1.000$ )

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

<b>Systemorgan- klassen</b>	<b>sehr häufig</b>	<b>häufig</b>	<b>gelegentlich</b>	<b>selten</b>	<b>nicht bekannt</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		orale Candidose	Pharyngitis	orale Pustelbildung	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Neutropenie	Thrombozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems				Hyper-sensitivität*	
Endokrine Erkrankungen				Hypogonadismus	Nebenniereninsuffizienz Androgendefizit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Angst Verwirrtheitszustand Schlaflosigkeit	euphorische Stimmungslage Nervosität Halluzinationen visuelle Halluzinationen		Arzneimittelabhängigkeit (Sucht)* Arzneimittelmissbrauch (siehe Abschnitt 4.4)

<b>Systemorgan- klassen</b>	<b>sehr häufig</b>	<b>häufig</b>	<b>gelegentlich</b>	<b>selten</b>	<b>nicht bekannt</b>
			Änderung des mentalens Zustands Desorientiertheit		Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerzen	Geschmacks- störung Somnolenz Lethargie Tremor Sedierung Hypoästhesie Migräne	Bewusstseins- einschränkung Aufmerksam- keitsstörung Gleichgewichts- störung Dysarthrie	kognitive Störung Störung der Motorik	Bewusstlosig- keit* Konvulsion
Augenerkrank- ungen			Sehstörung okuläre Hyperämie verschwommenes Sehen verminderte Sehschärfe	Abnormes Gefühl im Auge Photopsie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo Tinnitus Ohrbeschwerden		
Herzkrank- ungen		Tachykardie	Bradykardie		
Gefäßerkrank- ungen		Hypotonie Hypertonie	Flush Hitzewallung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe pharyngo- laryngeale Schmerzen	Atemdepression Schlafapnoe- Syndrom		Atemstillstand*
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Obstipation Stomatitis Mundtrockenheit Diarrhoe Bauchschmerzen gastro- ösophageale Refluxkrankheit Magen- beschwerden Dyspepsie Zahnschmerzen	Ileus Mundulzerationen orale Hypoästhesie orale Beschwerden Verfärbung der Mundschleimhaut orale Weichteil- erkrankung Glossodynie Bläschenbildung auf der Zunge Zahnfleisch- schmerzen Zungen- ulzerationen Erkrankungen der Zunge Ösophagitis aufgesprungene Lippen Zahnerkrankung	Bläschen- bildung auf der Mund- schleimhaut trockene Lippen	

<b>Systemorgan- klassen</b>	<b>sehr häufig</b>	<b>häufig</b>	<b>gelegentlich</b>	<b>selten</b>	<b>nicht bekannt</b>
Leber- und Gallenerkrankungen			Gallenblasendilatation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Hyperhidrose Hautausschlag	kalter Schweiß Schwellung des Gesichts generalisierter Juckreiz Alopezie	Onychorrhaxis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie Rückenschmerzen	Muskelzucken Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden am Verabreichungsort einschließlich Blutungen, Schmerzen, Ulzeration, Reizung, Parästhesie, Anästhesie, Erythem, Ödem, Schwellung und Bläschen	periphere Ödeme Fatigue Asthenie Substanzentzugssyndrom * Schüttelfrost	Unwohlsein Trägheit Beschwerden im Brustkorb Krankheitsgefühl nervöse Unruhe Durst Frieren Schwitzen		Pyrexie neonatales Entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6), Arzneimittel-toleranz
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	verminderte Thrombozytenzahl erhöhte Herzfrequenz verminderter Hämatokrit vermindertes Hämoglobin		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			

\* siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Toleranz*

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

#### *Arzneimittelabhängigkeit*

Die wiederholte Anwendung von Fentabucc akut 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).

Opioidentzugs-Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Angst, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen wurden mit transmukosalem Fentanyl beobachtet.

Bewusstlosigkeit und Atemstillstand wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beobachtet (siehe Abschnitt 4.9).

Seit der Marktzulassung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, einschließlich Hautausschlag, Erythem, Schwellung von Lippen und Gesicht sowie Urtikaria (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 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 zu erwarten, dass die Symptome einer Fentanylüberdosierung mit denen von intravenös angewendetem Fentanyl und anderen Opioiden vergleichbar sind und eine Erweiterung der pharmakologischen Wirkungen darstellen. Ein veränderter mentaler Zustand, Bewusstlosigkeit, Koma, Hypotonie, Atemdepression, Atemnot und Atemstillstand sind hierbei die schwerwiegendsten Auswirkungen, die tödlich enden können.

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

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

### Behandlung

Das unmittelbare Vorgehen bei einer Opioid-Überdosierung beinhaltet die Entfernung von Fentabucc akut, wenn sich diese noch im Mund befindet, die Sicherstellung von freien Atemwegen, körperliche und verbale Stimulierung des Patienten, die Beurteilung der Bewusstseinslage, des Atem- und Kreislaufstatus sowie erforderlichenfalls eine assistierte Beatmung (Atemunterstützung).

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

Für die Behandlung der Überdosierung (versehentliche Anwendung) bei einer Opioid-naiven Person soll ein intravenöser Zugang gelegt und je nach klinischer Indikationsstellung Naloxon oder andere Opioid-Antagonisten angewendet werden. Eine Atemdepression als Folge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkungsdauer des Opioid-Antagonisten (so liegt z.B. die Halbwertszeit von Naloxon im Bereich von 30 bis 81 Minuten), so dass eine wiederholte Gabe erforderlich sein kann. Einzelheiten zur Anwendung sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des jeweiligen Opioid-Antagonisten zu entnehmen.

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

Für die Behandlung einer Überdosierung bei Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten, soll ein intravenöser Zugang gelegt werden. Der adäquate Einsatz von Naloxon oder eines anderen Opioid-Antagonisten kann in manchen Fällen durchaus gerechtfertigt sein, ist allerdings mit dem Risiko für die Auslösung einer akuten Entzugssymptomatik assoziiert.

Obwohl nach der Anwendung von Fentanyl Buccaltableten keine die Atmung beeinträchtigende Muskelsteifigkeit beobachtet wurde, ist diese für Fentanyl und andere Opioide bekannt. Für diesen Fall ist mit einer assistierten Beatmung, der Gabe eines Opioid-Antagonisten und, als letzte Alternative, mit Muskelrelaxanzien zu behandeln.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioide;  
ATC-Code: N02AB03

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Sämtliche Opioid- $\mu$ -Rezeptor-Agonisten, einschließlich Fentanyl, rufen dosisabhängig eine Atemdepression hervor. Das Risiko für eine Atemdepression ist geringer bei Patienten, die eine chronische Opioid-Therapie erhalten, da diese Patienten eine Toleranz gegenüber atemdepressiven Effekten entwickeln.

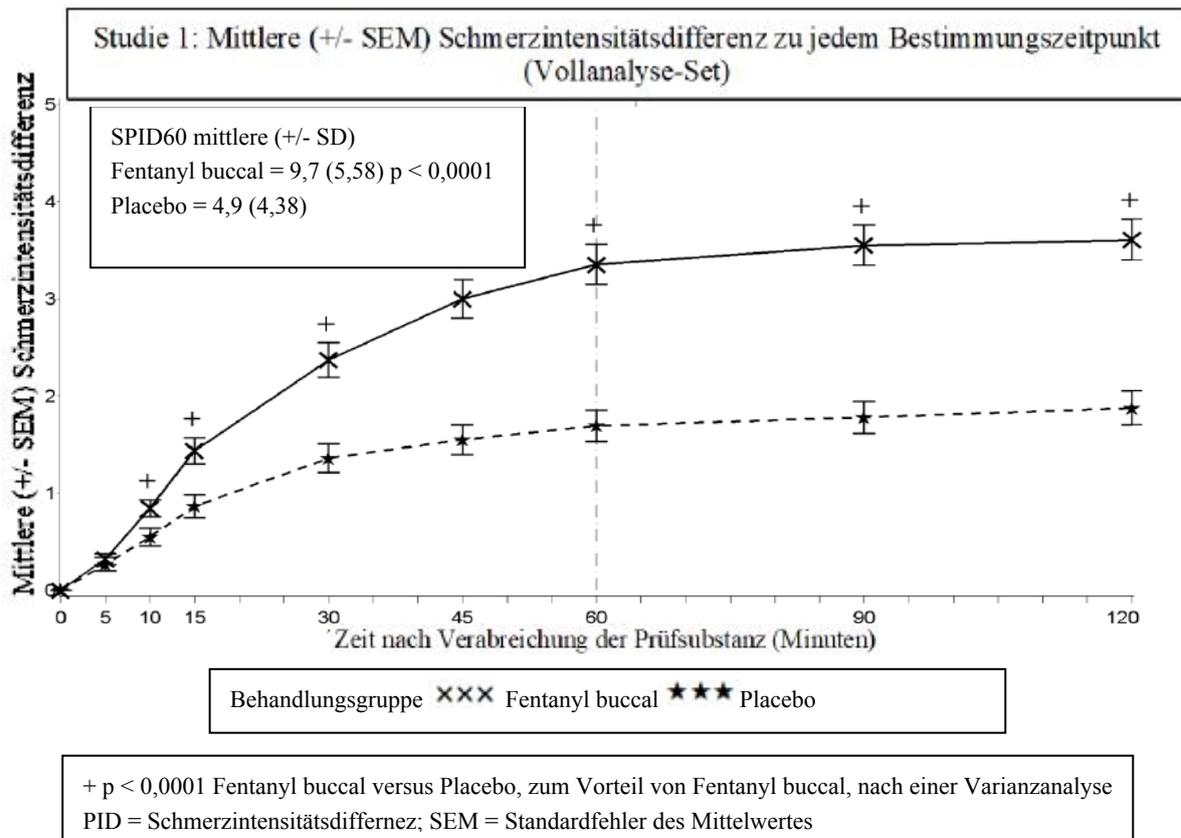
Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder -Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den feststellbaren Veränderungen gehören u.a. eine Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum und ein Absinken des Kortisol- und Testosteronspiegels im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in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

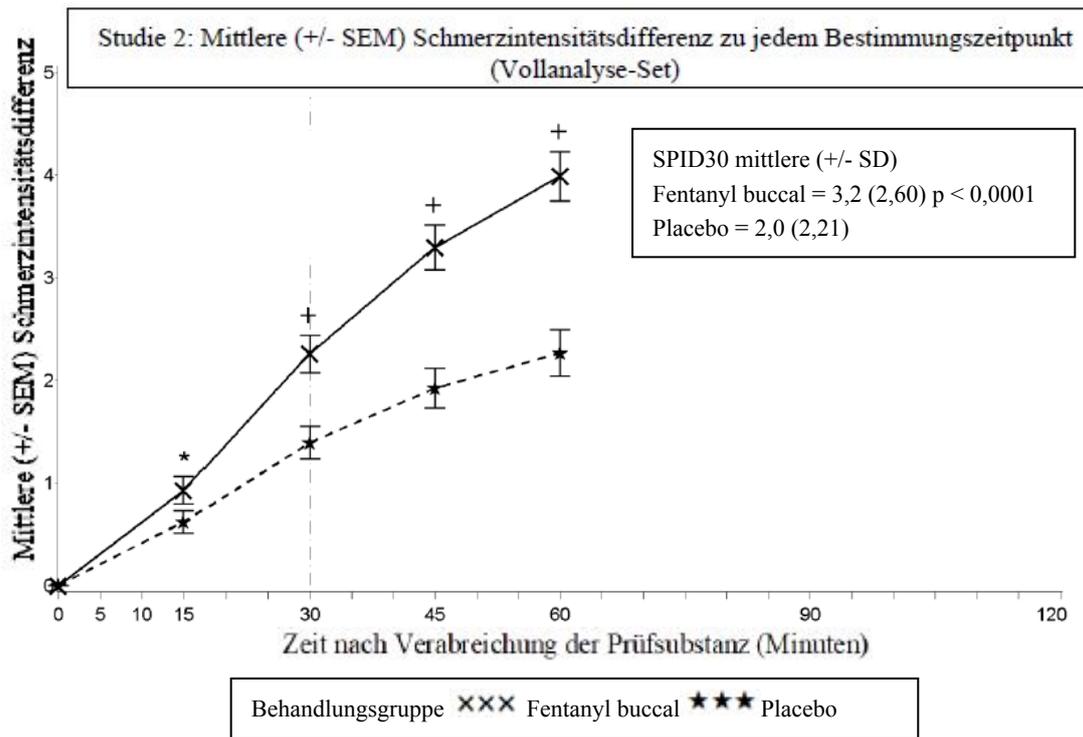
#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fentanyl Buccaltableten wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten von Durchbruchschmerzen eingenommen haben, untersucht. Die präventive Anwendung von Fentanyl Buccaltableten bei vorhersehbaren Schmerzattacken wurde nicht in den klinischen Studien untersucht. Es wurden zwei doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Crossover-Studien mit insgesamt 248 Patienten mit Durchbruchschmerzen und Krebs durchgeführt, die im Durchschnitt 1 bis 4 Durchbruchschmerzattacken pro Tag unter einer Opioid-Basistherapie erlitten. Während einer initialen offenen Phase wurden die Patienten auf eine wirksame Dosis von Fentanyl Buccaltableten eingestellt. Patienten, bei denen diese wirksame Dosis ermittelt werden konnte, wurden in die doppelblinde Phase der Studie aufgenommen. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Bewertung der Schmerzintensität durch den Patienten. Die Patienten bewerteten die Schmerzintensität nach einer 11-Punkte-Skala. Für jede Durchbruchschmerzattacke wurde die Schmerzintensität vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung bewertet.

67 % der Patienten konnten auf eine wirksame Dosis eingestellt werden.

In der pivotalen klinischen Studie (Studie 1) war der primäre Endpunkt die durchschnittliche aufsummierte Schmerzintensitätsdifferenz, gemessen ab der Dosisverabreichung bis einschließlich 60 Minuten danach (SPID60), welche im Vergleich zur Placebo-Behandlung statistisch signifikant ausfiel ( $p < 0,0001$ ).





\* p < 0,01 Fentanyl buccal versus Placebo, zu Vorteil von Fentanyl buccal, nach einseitigem Wilcoxon-Rangsummentest  
 + p < 0,0001 Fentanyl buccal versus Placebo, zum Vorteil von Fentanyl buccal, nach einseitigem Wilcoxon-Rangsummentest  
 PID = Schmerzintensitätsdifferenz; SEM = Standardfehler des Mittelwertes

In der zweiten pivotalen Studie (Studie 2) war der primäre Endpunkt die SPID30, welche ebenfalls im Vergleich zur Placebo-Behandlung statistisch signifikant ausfiel (p < 0,0001).

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzintensitätsdifferenz wurde unter Fentanyl Buccaltabletten versus Placebo bereits nach 10 Minuten in Studie 1 und nach 15 Minuten (früheste Messung) in Studie 2 festgestellt. Diese Unterschiede fielen auch weiterhin zu jedem nachfolgenden Bestimmungszeitpunkt in jeder der beiden Studien signifikant aus.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Allgemeine Einführung

Fentanyl ist stark lipophil und kann sehr rasch über die Mundschleimhaut und etwas langsamer über den konventionellen gastrointestinalen Weg resorbiert werden. Es wird einer First-Pass-Metabolisierung in Leber und Darm unterzogen. Die Metaboliten haben keinen Anteil an den therapeutischen Wirkungen von Fentanyl.

Die Verweilzeit (definiert als die Zeitdauer, die die Buccaltablette nach buccaler Anwendung benötigt, um zu zerfallen), beeinflusst nicht die frühe systemische Verfügbarkeit von Fentanyl. In einer Vergleichsstudie mit einer 400 Mikrogramm Fentanyl Buccaltablette, die entweder buccal (d.h. zwischen Wange und Zahnfleisch) oder sublingual appliziert wurde, wurden die Kriterien für Bioäquivalenz erfüllt.

Die Wirkung einer Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Fentanyl Buccaltabletten wurde nicht untersucht.

### Resorption

Nach Anwendung von Fentanyl Buccaltableten in der Mundhöhle wird Fentanyl mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von 65 % leicht resorbiert. Das Resorptionsprofil von Fentanyl Buccaltableten resultiert größtenteils aus einer initial raschen Aufnahme über die Wangenschleimhaut, wobei die Plasmaspitzenkonzentrationen nach venöser Probenentnahme im Allgemeinen innerhalb einer Stunde nach Anwendung in der Mundhöhle erreicht werden. Etwa 50 % der angewendeten Gesamtdosis wird rasch transmukosal resorbiert und wird systemisch verfügbar. Die verbleibende Hälfte der Gesamtdosis wird geschluckt und langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Etwa 30 % der geschluckten Menge (50 % der Gesamtdosis) entgeht der First-Pass-Elimination in Leber und Darm und wird systemisch verfügbar.

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

#### Pharmakokinetische Parameter\* bei erwachsenen Personen, die Fentanyl Buccaltableten erhalten

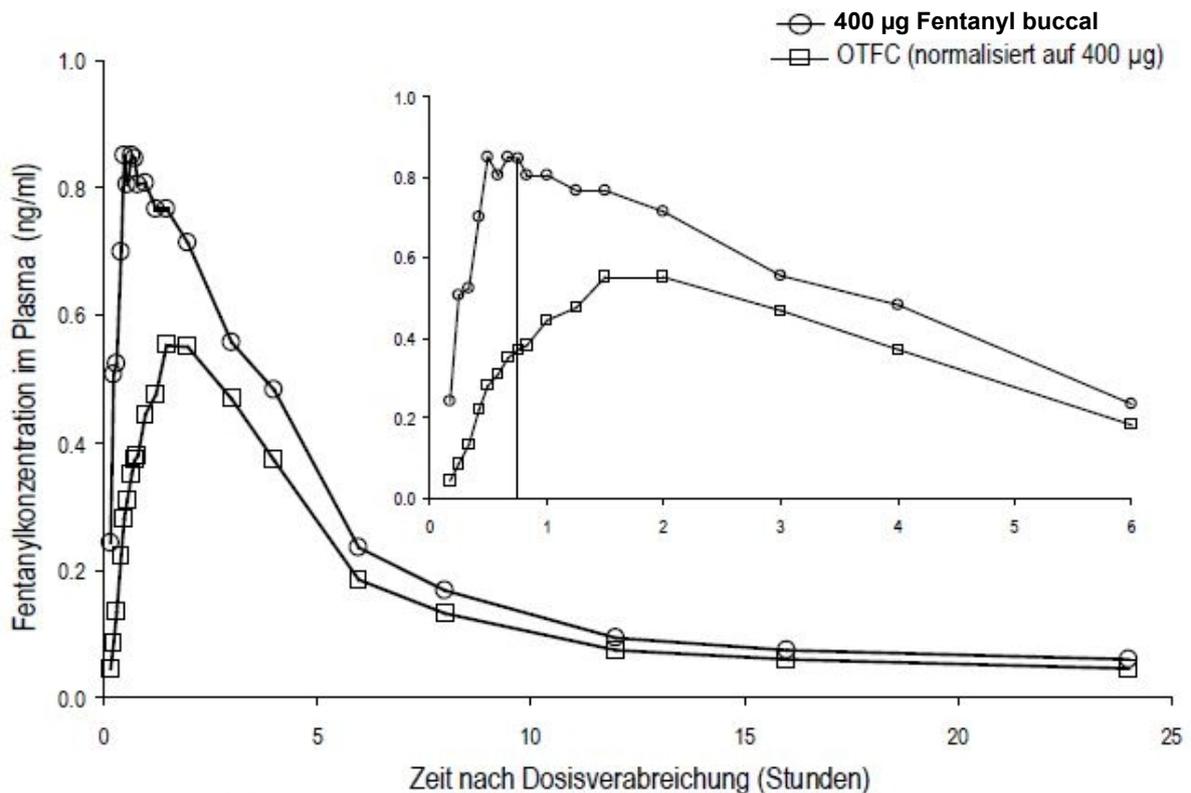
<b>Pharmakokinetischer Parameter (Mittel)</b>	<b>Fentanyl Buccaltableten 400 Mikrogramm</b>
<b>absolute Bioverfügbarkeit</b>	65 % ( $\pm$ 20 %)
<b>transmukosal aufgenommener Anteil</b>	48 % ( $\pm$ 31,8 %)
<b>T<sub>max</sub> (Minuten) **</b>	46,8 (20–240)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	1,02 ( $\pm$ 0,42)
<b>AUC<sub>0-tmax</sub> (ng x h/ml)</b>	0,40 ( $\pm$ 0,18)
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (ng x h/ml)</b>	6,48 ( $\pm$ 2,98)

\* basierend auf venösen Blutproben (Plasma). Die Fentanyl-Konzentrationen waren im Serum höher als im Plasma: Serum AUC und C<sub>max</sub> waren ungefähr 20 % bzw. 30 % höher als Plasma AUC und C<sub>max</sub>. Der Grund dieses Unterschiedes ist unbekannt.

\*\* Daten für T<sub>max</sub> sind als Median angegeben (Bereich).

In pharmakokinetischen Studien, die die absolute und relative Bioverfügbarkeit von Fentanyl Buccaltableten und oral-transmukosal angewendetem Fentanylcitrat (OTFC) verglichen, wies die Fentanylresorptionsrate und -menge für Fentanyl Buccaltableten eine 30 % bis 50 % höhere Exposition auf als die von oral-transmukosal angewendetem Fentanylcitrat. Wenn von anderen oralen Fentanylcitrat-Arzneimitteln umgestellt wird, ist eine unabhängige Dosistitration mit Fentanyl Buccaltableten erforderlich, da die Bioverfügbarkeit der Arzneimittel signifikant unterschiedlich ist. Jedoch kann bei diesen Patienten eine Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, die höher als 100 Mikrogramm liegt.

Mittlere Plasmakonzentration versus Zeit  
Profile nach Einzeldosen Fentanyl buccal und OTFC bei gesunden Probanden



OTFC Daten wurden angepasst verwendet (800 µg auf 400 µg)

Unterschiede in der Verfügbarkeit von Fentanyl Buccaltablets wurden in einer klinischen Studie bei Patienten mit einer Mukositis des Schweregrads 1 beobachtet. Bei Patienten mit Mukositis war die  $C_{max}$  1 % und die  $AUC_{0-8}$  25 % höher als bei denjenigen ohne Mukositis. Die beobachteten Unterschiede waren nicht klinisch signifikant.

### Verteilung

Fentanyl ist in hohem Maße lipophil und verteilt sich mit einem großen scheinbaren Verteilungsvolumen gut über das Gefäßsystem. Nach buccaler Anwendung von Fentanyl Buccaltablets erfährt Fentanyl initial eine rasche Verteilung, die ein Gleichgewicht von Fentanyl zwischen Plasma und stark durchbluteten Geweben (Hirn, Herz und Lungen) darstellt. Anschließend erfolgt eine Umverteilung von Fentanyl zwischen tiefem Kompartiment (Muskeln und Fett) und Plasma.

Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt 80 % bis 85 %. Das Hauptbindungsprotein ist saures Alpha-1-Glykoprotein, aber auch Albumin und Lipoproteine haben einen gewissen Anteil. Der freie Anteil von Fentanyl erhöht sich bei Vorliegen einer Azidose.

### Biotransformation

Die Verstoffwechselungswege nach buccaler Anwendung von Fentanyl Buccaltablets waren bislang nicht Gegenstand klinischer Studien. Fentanyl wird in der Leber und Darmschleimhaut durch CYP3A4 Isoform zu Norfentanyl metabolisiert. In Tierstudien ist Norfentanyl pharmakologisch nicht aktiv. Mehr als 90 % der angewendeten Fentanyl-Dosis wird durch Biotransformation zu N-dealkylierten und hydroxylierten inaktiven Metaboliten eliminiert.

### Elimination

Nach intravenöser Gabe von Fentanyl werden weniger als 7 % der angewendeten Dosis unverändert im Urin ausgeschieden und nur etwa 1 % finden sich unverändert in den Faeces wieder. Die

Metaboliten werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden, während die fäkale Exkretion weniger wichtig ist.

Nach der Anwendung von Fentanyl Buccaltablets ist die terminale Eliminationsphase von Fentanyl das Ergebnis der Umverteilung zwischen Plasma und tiefem Kompartiment. Diese Phase der Elimination ist langsam und resultiert in einer medianen terminalen Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2}$  von etwa 22 Stunden nach buccaler Anwendung der efferveszierenden Formulierung und etwa 18 Stunden nach intravenöser Anwendung. Die Gesamtplasma-Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung beträgt etwa 42 l/h.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Es konnte eine Dosisproportionalität von 100 Mikrogramm bis 1.000 Mikrogramm gezeigt werden.

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

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

Studien zur embryonalen-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 ist vermutlich eine Folge der sedierenden Auswirkungen von Fentanyl im Tierversuch.

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

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fencylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Mannitol  
Sorbitol  
Zitronensäure  
Macrogol 6000  
L-Arginin  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

Blister bestehend aus einer Basisfolie (PVC/OPA/Aluminium/PVC) und einer Deckfolie (HSC/Aluminium/PET/Papier).

Die Blisterpackungen werden in Kartons zu 4 oder 28 Buccaltabletten sowie in Einzeldosis-Blisterpackungen zu 4 x 1 oder 28 x 1 Buccaltablette angeboten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Patienten und die sie versorgenden Personen sind anzuweisen, übrige Buccaltabletten, die sich noch in der Packung befinden, zu entsorgen, sobald diese nicht mehr gebraucht werden.

Angebrochenes oder 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**

Fentabucc akut 100 Mikrogramm Buccaltabletten: 139396  
Fentabucc akut 200 Mikrogramm Buccaltabletten: 139395  
Fentabucc akut 400 Mikrogramm Buccaltabletten: 139397  
Fentabucc akut 600 Mikrogramm Buccaltabletten: 139398  
Fentabucc akut 800 Mikrogramm Buccaltabletten: 139399

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.02.2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

März 2025

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.